

Oxaanaloge ZNS - Wirkstoffe:

Synthese und Reaktionen von
3,4-Dihydro-4-Phenyl-2-Piperidino-
2H-Pyrancarbonsäureestern

Disbui. München
1987

Anton Eckle



OXANALOGE ZNS-WIRKSTOFFE:

SYNTHESE UND REAKTIONEN VON

3,4-DIHYDRO-4-PHENYL-2-PIPERIDINO-2H-PYRAN CARBONSÄUREESTERN

Dissertation der
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Anton Eckle
aus Neu-Ulm

München 1987

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. F. Eiden

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. H.-D. Stachel

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juli 1987

Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie und
Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität
München auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Professor Dr. F. Eiden.

Für seine großzügige Unterstützung und stets wohlwollende
Hilfe danke ich Herrn Professor Eiden sehr herzlich.

Ich danke Frau I. Stekker und Frau K. Fritsch für die Anfertigung der ^1H -NMR-Spektren und der CHN-Analysen, Frl. E. Visintainer und Herrn Dr. H. Lerche für die Aufnahmen der ^{13}C -NMR- und der Massenspektren und Herrn Dr. J. Schünemann für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen und die Unterstützung in wichtigen Nomenklaturfragen.

Herrn Prof. Dr. A. W. Frahm bin ich für die Aufnahme und Diskussion der 2D - ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren zu großem Dank verpflichtet. Herrn Dr. S. Jendrzejewski möchte ich meinen Dank für die Aufnahme der 360 MHz ^1H -NMR-Spektren aussprechen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau A. Kärntner und Herrn G. Bauschke für die engagierte Mitarbeit im Labor.

Den Firmen Dr. Thiemann und Kali-Chemie danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der pharmakologischen Prüfungen.

Für Conny, Stephan und Sabrina

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

1. Einleitung	1
2. Problemstellung	7
3. Stereochemie der Cycloadditionsprodukte aus Enol-ethern bzw. Enaminen und Enonen	10
4. Darstellung der Ausgangsprodukte	13
5. Darstellung der 3,4-Dihydro-2-piperidino-2H-pyran <u>51-63</u> , <u>79</u> und <u>82</u> ; Konfigurations- und Konformationsanalyse	19
6. Hydrolyse von <u>58</u> , <u>60</u> und <u>63</u> mit verdünnter Salzsäure	51
7. Darstellung von 4-Aryl-4H-pyranen und 4-Aryl-4H-pyran-3-carbaldehyden	54
8. Reaktionen der 4-Aryl-4H-pyran-3-carbaldehyde mit Nucleophilen	62
9. Versuche zur Darstellung der 4-Aryl-4H-pyran-3-carbonsäuren	72
10. Hydrolyse von <u>58</u> und <u>60</u> unter Erhalt der Carbonsäureestergruppe	74
11. Darstellung der 4-Aryl-4H-pyrancarbonsäureester und der 4-Aryl-1,4-dihydropyridine	89
12. Hydrolyse von <u>57</u> , <u>61</u> und <u>79</u>	94

13.	Darstellung von 4,5-Dihydro-5-piperidino-2(3H)- furanonen	105
14.	Umsetzung von <u>57</u> , <u>61</u> und <u>62</u> mit Methylmagnesium- jodid	111
15.	Reaktionen von <u>157-159</u> mit Hydroxylamin und Lithium- alanat	131
16.	Umsetzung von <u>79</u> mit Methylmagnesiumjodid	145
17.	Darstellung und Reaktionen von 2-Ethoxy- 3,4-dihydro-2H-pyrancarbonsäureestern	149
18.	Versuche zur Darstellung eines 3,4-Dihydro- 2H-pyran-5,6-dicarbonsäuredimethylesters	156
19.	Darstellung und Folgeumsetzungen von <u>218</u>	159
20.	Pharmakologische Untersuchungen	174
21.	Zusammenfassung	177

Experimenteller Teil

1.	Formelverzeichnis	185
2.	Allgemeine Angaben	194
3.	Experimentelle Angaben	197
4.	Pharmakologische Methodik	291
5.	Literaturverzeichnis	295



Digitized by the Internet Archive
in 2026

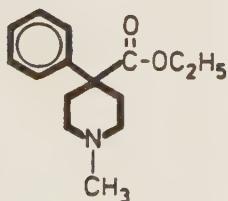
https://archive.org/details/IA41554827_0119

THEORETISCHER TEIL

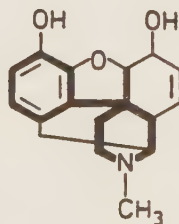
1. Einleitung:

Nachdem 1805 F. W. Sertürner das Morphin (2) aus Opium isoliert hatte¹⁾ und - 120 Jahre später - von Robinson und Schöpf die Strukturformel des Morphins publiziert worden war²⁾, versuchte man in vielen Laboratorien, einfachere Bruchstücke des Morphinmoleküls zu synthetisieren. Mit den zuerst dargestellten Phenanthrenderivaten hatte man wenig Glück - sie zeigten bei den pharmakologischen Untersuchungen nicht die erwartete analgetische Wirksamkeit. Bei den Phenylpiperidinderivaten hingegen wurde man schließlich fündig.

In den Laboratorien der Farbwerke Hoechst befasste sich Mitte der dreißiger Jahre O. Eisleb mit Piperidincarbonsäureestern. Als ein Ergebnis dieser Forschungen wurde 1939 der N-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureethylester, das Pethidin (1), unter dem Namen Dolantin auf den Markt gebracht³⁾. Damit war der

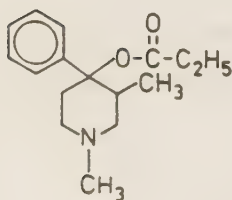


1

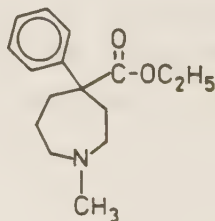


2

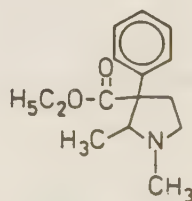
erste Schritt auf dem Gebiet der vollsynthetischen ZNS-wirksamen Analgetica getan. Der Pharmakologe O. Schaumann versuchte durch Vergleich der Strukturformeln von Morphin (2) und Pethidin (1) allgemeine Regeln zur Synthese von Analgetica zu postulieren: Schmerzlindernde Wirkstoffe sollten eine "analgiphore Gruppe" besitzen, nämlich ein 4-Phenylpiperidin - Ringsystem mit einem quartären C-4 Atom⁴⁾. Nachdem aber durch Veränderungen der Pethidinstruktur Moleküle dargestellt wurden, die ebenfalls starke analgetische Wirkung besitzen - wie z. B. Alphaprodin (3; Alkohol- und Säurekomponente in der Estergruppe vertauscht*), Ethoheptazin (4; Erweiterung des Heterocyclus auf sieben Ringglieder) oder Prodilidin (5; Pyrrolidin- statt Piperidinring) - wurde die Schaumann'sche Hypothese erweitert.



3



4



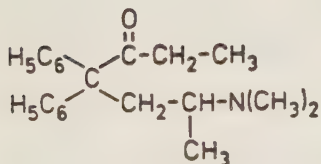
5

* sog. "reversed esters of pethidine"

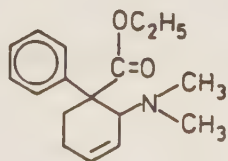
Ein Molekül sollte demnach analgetisch wirken, wenn es

- ein Zentralatom (C oder N) ohne Wasserstoffatom,
- einen basischen, meist tertiären Aminrest,
- einen aromatischen Rest am Zentralatom und
- eine Ethylkette zwischen Zentralatom und basischem Stickstoffatom

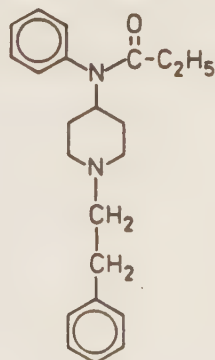
besitzt⁵⁾. Während 3, 4 und 5 sowie das 1946 bekannt gewordene stark wirksame Analgeticum Methadon (6)⁶⁾ und viele seiner Abkömmlinge noch dieser Regel entsprechen, wurden im Laufe der folgenden Jahre jedoch Verbindungen synthetisiert, deren Struktur auch von diesen Regeln abweicht, die aber trotzdem zu den stark wirksamen und am ZNS angreifenden Analgetica vom Morphintyp gehören.



6

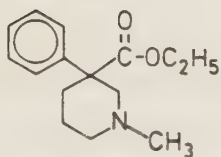


7

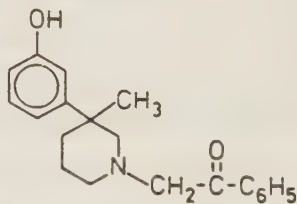


8

Beispiele dafür sind Tilidin (7, nur ein Kohlenstoffatom zwischen Stickstoff- und Zentralatom), Fentanyl (8, Propylkette zwischen Stickstoff- und Zentralatom) und vom Isopethidin (9) abgeleitete Verbindungen wie z. B. 10 (je nach Zählrichtung ein oder drei Kohlenstoffatome zwischen Stickstoff- und Zentralatom).

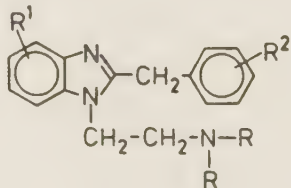


9



10

Schließlich sei noch die Gruppe der Benzimidazolderivate erwähnt, die man ebenfalls zu den stark wirksamen Analgetica vom Morphin-typ zählt (stark analgetisch wirksam sind vor allem die 5-Nitro-derivate)⁷⁾. Ihre Struktur paßt nicht zur Schaumann'schen Hypo-



Benzimidazolderivate

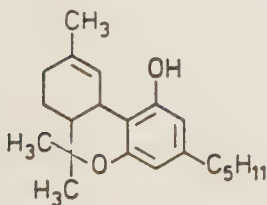
these; sie entspricht aber der erweiterten Regel von Seite 3 (Stickstoff statt Kohlenstoff als Zentralatom).

Morphin und alle am Opiatrezeptor angreifenden Analgetica zeigen erhebliche Nebenwirkungen, wobei, neben der Opstipation, vor allem die Atemdepression und die bei längerer Einnahme einsetzende physische und psychische Abhängigkeit problematisch sind. Deshalb hat man immer wieder nach ZNS-wirksamen, nicht opiatrezeptoraffinen Analgetica gesucht.

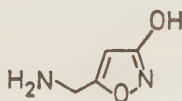
In den letzten Jahren wurden mit diesem Ziel viele Verbindungsklassen dargestellt und untersucht; folgende - nicht opiatrezeptoraffine - Substanzgruppen sind besonders erwähnenswert:

- Cannabinoide
- γ -Aminobuttersäurederivate.

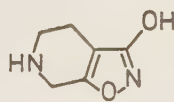
Die analgetische Wirkung des Haschischs ist vor allem dem **4-9-THC** (11) zuzuschreiben, dessen schmerzlindernde Eigenschaften durch die Synthese von Aza- und Thia-Derivaten verbessert werden konnten⁸⁾. Bei den GABA-Derivaten sind die in Anlehnung an das Muscimol (12) entwickelten Isoxazole, wie z. B. das THIP (13) von Bedeutung⁹⁾.



11

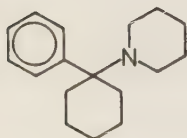


12

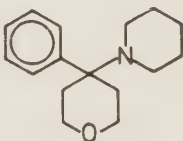


13

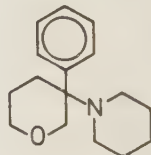
In diesem Zusammenhang ist auch das Phencyclidin (14) bemerkenswert, das stark analgetisch wirkt, aber auch erhebliche halluzinogene Eigenschaften aufweist. Man diskutiert bei dieser Verbindung eine Affinität zu einem Opiatrezeptor (σ -Rezeptor), ist aber in neuerer Zeit nicht mehr sicher, ob der σ -Rezeptor tatsächlich zu den Opiatrezeptoren gezählt werden kann¹⁰⁾. Kürzlich sind von



14

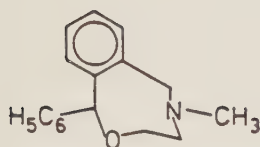


15

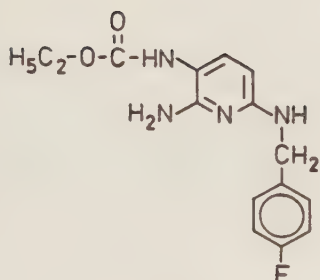


16

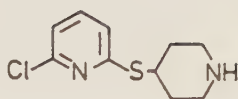
Eiden und Schmidt die oxa-analogen Phencyclidinderivate 15 und 16 dargestellt worden, wobei das rechtsdrehende Enantiomer von 16 im Tierversuch bei starker analgetischer Wirksamkeit nicht die für Phencyclidin (14) typischen Erregungszustände zeigt; außerdem konnte eine Opiatrezeptoraffinität nicht gefunden werden¹¹⁾. Ebenfalls erwähnenswert sind die kürzlich bekannt gewordenen ZNS-wirksamen, nicht opiatrezeptoraffinen Analgetica Nefopam (17)¹²⁾, Flupirtin (18)¹³⁾ und Anpirtolin (19)¹⁴⁾, bei denen der Wirkungsmechanismus noch nicht geklärt ist.



17



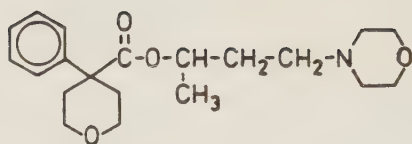
18



19

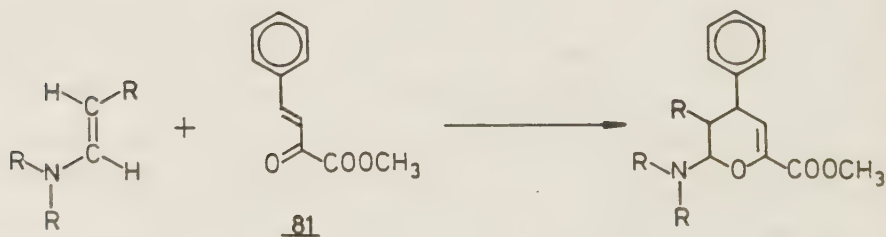
2. Problemstellung

Nach den in der Einleitung skizzierten Kenntnissen über Struktur-Wirkungsbeziehungen bei ZNS-wirksamen Analgetica stimmen zwar die bisher aufgestellten Regeln in vielen Fällen nicht, jedoch gibt es Anhaltspunkte, die auf dem Weg zu neuen, besser wirksamen Analgetica zur Orientierung hilfreich sein können. So sind lipophile Carbo- oder Heterocyclen nützlich sowie Benzol- oder Piperidinringe, oft auch eine Amino- und eine Carbonsäureestergruppe (und möglicherweise müssen diese Gruppen in einem bestimmten Abstand zueinander angeordnet sein). Das Tilidin (7) z. B. enthält einen Cyclohexenring, Pethidin (1) sowie Isopethidin (9) einen Piperidinring, das Phencyclidin (14) einen Piperidin- und einen Cyclohexanring. Pyranringe sind bei den Cannabinoiden (siehe 49-THC), bei den oxa-analogen Phencyclidinderivaten 15 und 16 und auch bei dem ZNS-wirksamen Antitussivum Fedrilat (20) anzutreffen.



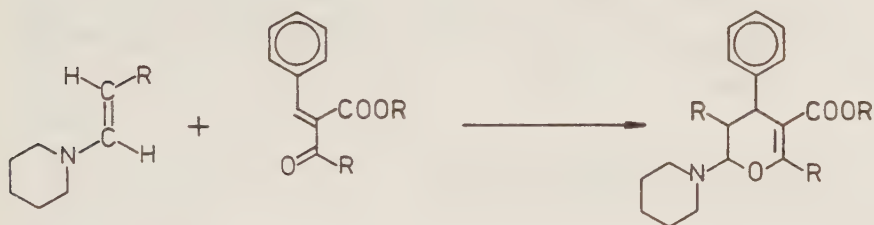
20

Ein einfacher Weg zur Darstellung von Pyranen wurde von Winkler beschrieben, der durch Umsetzen von Enaminen und Benzylidenbrenztraubensäuremethylester (81) nach Art einer "inversen Diels-Alder-Reaktion" 2-Aminosubstituierte Dihydropyranen in guten Ausbeuten erhielt¹⁵⁾.



Meine Aufgabe war es, 4-Aryldihydropyranen durch Cycloaddition von Enaminen und Benzylidenacetessigester- bzw. Benzylidenbenzoyl-essigesterderivaten darzustellen, Verbindungen also, die die oben

genannten Gruppen besitzen sollten. Neben einer pharmakologischen Prüfung sollten bei diesen Dihydropyranen auch Folgeumsetzungen (Hydrolyse, Umsetzung mit Grignard-Reagentien) untersucht werden.



3. Stereochemie der Cycloadditionsprodukte aus Enolethern bzw. Enaminen und Enonen

[4+2]-Cycloadditionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Enolethern¹⁶⁾ oder Enaminen^{16,17)} wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht.

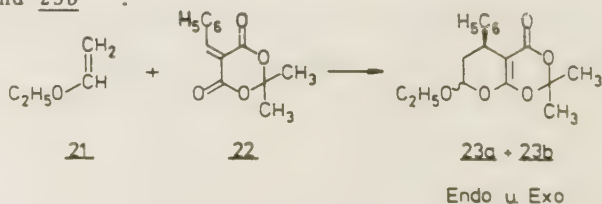
3.1 Umsetzungen mit Enolethern

Hierbei benötigt man oft drastische Reaktionsbedingungen wie hohe Temperatur und erhöhten Druck^{16,18-21)}. Durch Einführen eines Elektronenakzeptors in α -Position des Enons kann der Aufwand reduziert werden^{*22,23)}.

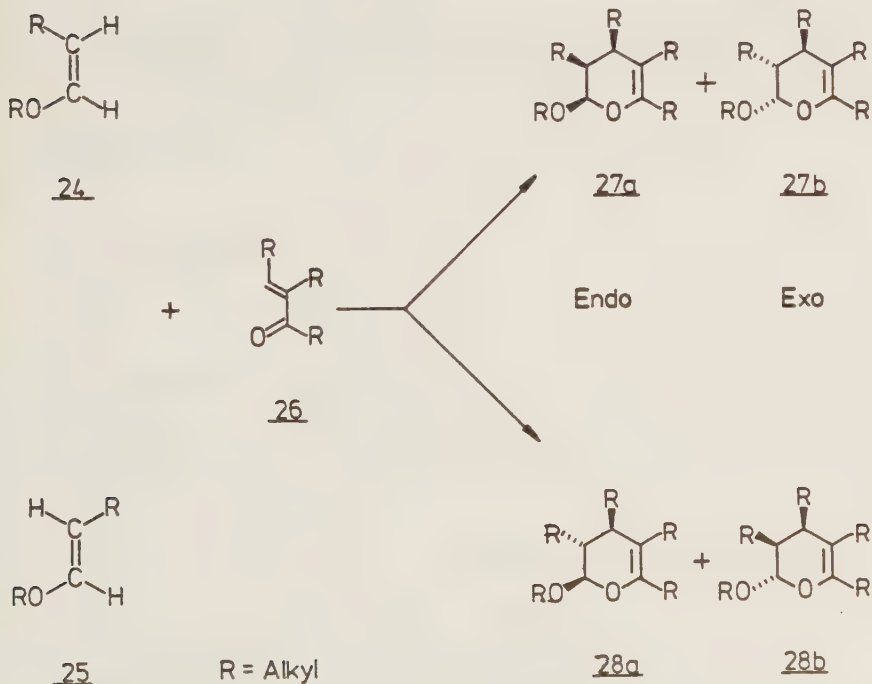
Konfiguration:

Meist entstehen bei konzertierten Cycloadditionen Gemische von

*Beispielsweise reagiert die Benzylidenmeldrumsäure (22) mit Ethylvinylether (21) bereits bei Raumtemperatur zum Gemisch der Dihydropyrane 23a und 23b²³⁾.



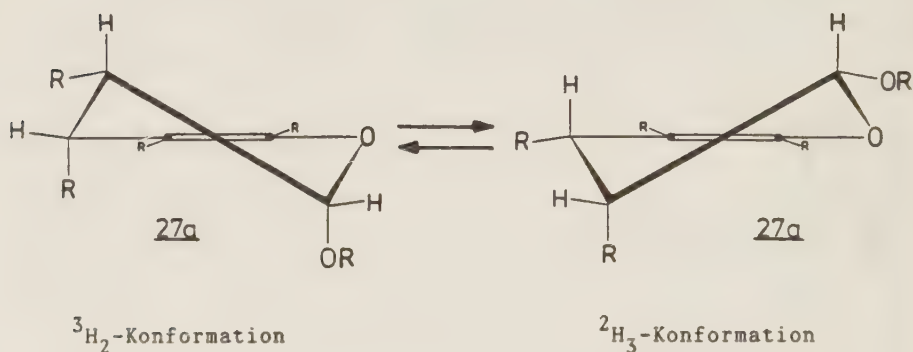
Diastereomeren (Endo und Exo), wobei häufig ein Diastereomer überwiegt, und zwar das Endo-Produkt^{16,21-24}). Es sind allerdings auch Reaktionen beschrieben worden, bei denen vorwiegend oder sogar ausschließlich das Exo-Produkt entsteht²¹). In jedem Fall bleibt die Konfiguration des Enolethers bei der konzertiert verlaufenden Cycloaddition im Endprodukt erhalten^{16,21,25}).



Schema: Endo- und Exo-Produkte der cis- und trans-Enolether 24 und 25 mit einem Enon 26

Konformation:

Die Additionsprodukte können in zwei Konformationen auftreten, die in Lösung miteinander im Gleichgewicht stehen können.



Die Lage des Gleichgewichts wird von stereoelektronischen (z. B. dem anomeren Effekt) und sterischen Faktoren (z. B. 1,3-diaxiale Wechselwirkung der Substituenten am C-2 und C-4) bestimmt^{21,23,24}.

3.2 Umsetzungen mit Enaminen

Die Umsetzungen gelingen im allgemeinen unter milderer Bedingungen als bei Enolethern (Raumtemperatur oder in siedendem Ethanol)^{16,22,26}.

Konfiguration:

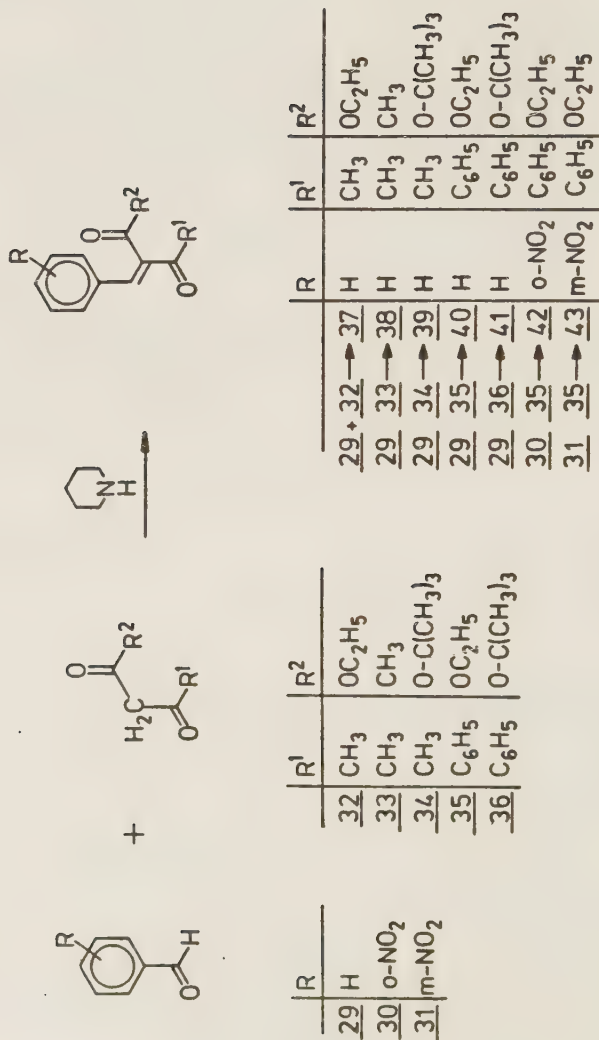
Bei der Synthese der Dihydropyrane mit Enaminen erhält man im Gegensatz zu den Reaktionen mit Enolethern stets ein einheitliches (Endo-) Reaktionsprodukt^{16,17)}. Die Anordnung der Substituenten ist bei den beschriebenen Reaktionsprodukten^{16,17)} immer gleich und stimmt mit der Anordnung bei den von mir hergestellten Dihydropyranen überein. Die bei den 2-Alkoxy-3,4-dihydro-2H-pyranen zu beobachtenden Konformationsgleichgewichte^{21,23,24)} waren bei den von mir hergestellten 2-Piperidinoderivaten nicht feststellbar.

4. Darstellung der Ausgangsprodukte

4.1 Darstellung der Enone

Die Darstellung der Benzyliden-1,3-dicarbonylverbindungen gelingt in guten Ausbeuten durch Piperidin-katalysierte Kondensation einer β -Dicarbonylverbindung mit einem aromatischen Aldehyd²⁷⁾. Zur Synthese von 37-41* wurden zur Vermeidung von Nebenreaktionen

*Der zur Synthese von 41 benötigte Benzoylacetessigsäure-tert-butylester (36) ließ sich nach einer Vorschrift von Straley und Adams aus dem Natriumsalz des Acetessigsäure-tert-butylester (34) durch Reaktion mit Benzoylchlorid herstellen²⁸⁾.



(Reaktion des entstandenen Benzylidenderivates mit einem weiteren Molekül β -Dicarbonylverbindung) äquimolare Mengen Aldehyd und β -Dicarbonylverbindung auf -10°C abgekühlt. Dann wurde der Katalysator zugegeben. Nach mehreren Tagen bei -10°C ließ sich dann das Benzylidenderivat isolieren.

Die ^1H -NMR-Spektren stimmen mit den angegebenen Formeln überein, wie am NMR-Spektrum von 37 gezeigt werden soll:

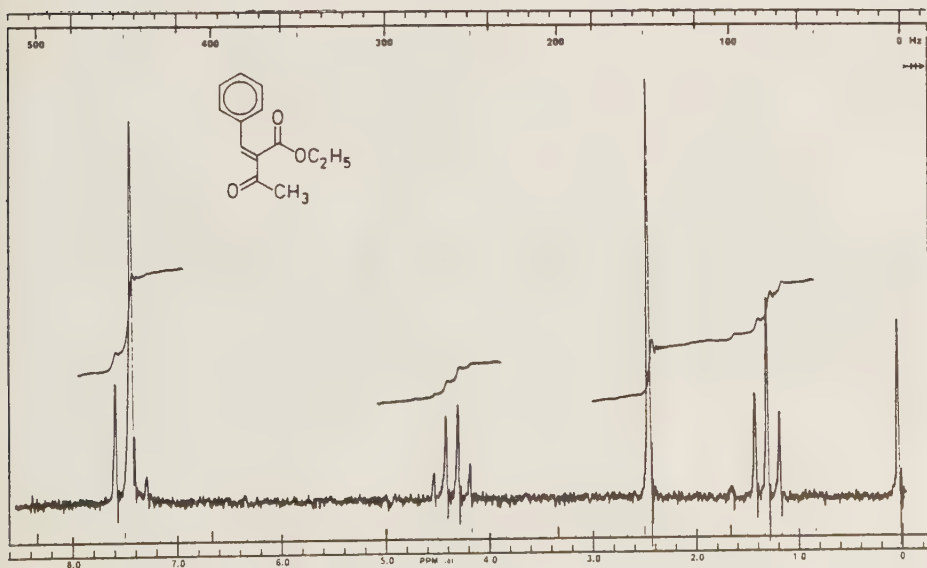


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von 37 (CDCl_3).

Das Singulett bei 7.57 ppm ist dem olefinischen Proton zuzuordnen, der Phenylrest erscheint als Singulett bei 7.43 ppm. Die Ethylgruppe des Esters ergibt ein Quartett bei 4.33 ppm ($J=7\text{Hz}, 2\text{H}$) und ein Triplett bei 1.28 ppm ($J=7\text{Hz}, 3\text{H}$). Die Methylgruppe des Ketons schließlich erscheint als Singulett bei 2.43 ppm.

Im IR-Spektrum sind zwei Carbonylbanden zu beobachten: 1710 cm^{-1} (α, β -ungesättigter Ester) und 1650 cm^{-1} (α, β -ungesättigtes Keton). Die C=C Doppelbindungsbande erscheint bei 1610 cm^{-1} .

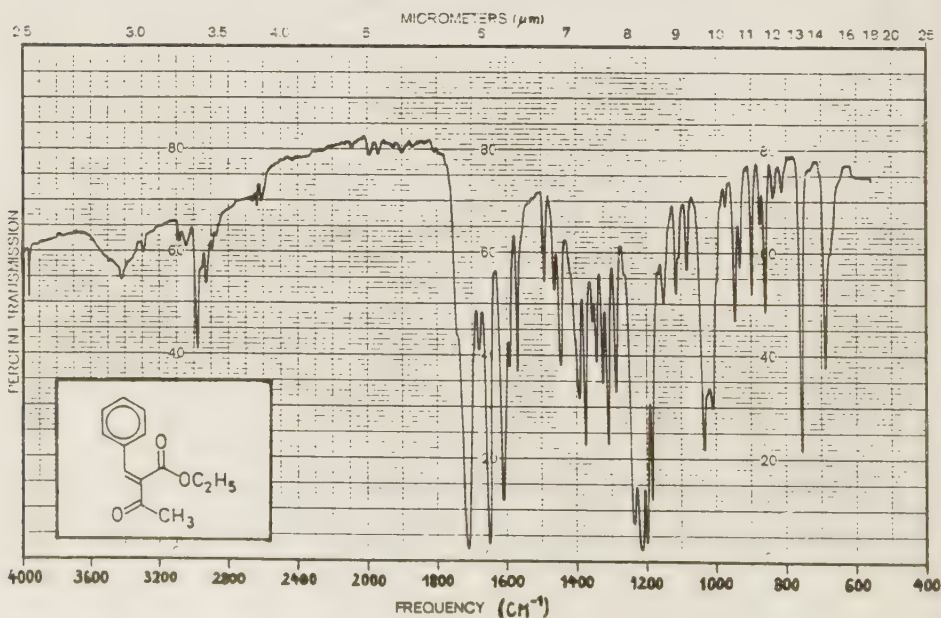
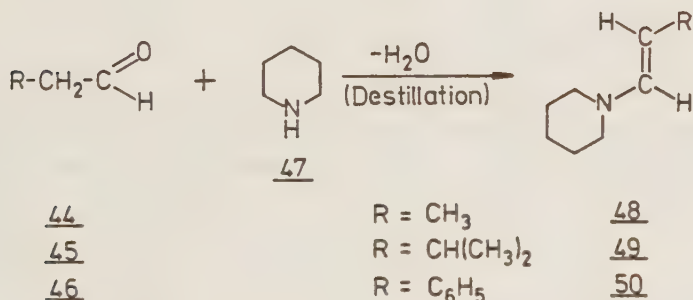


Abb. 2: IR-Spektrum von 34 (KBr).

Die Darstellung der Verbindungen 42 und 43 erfolgte nach einer Vorschrift von Ruhemann²⁹⁾. Dabei wurde abweichend vom üblichen Verfahren der Aldehyd bei Raumtemperatur mit der β -Dicarbonylverbindung und dem Katalysator versetzt. Nach längerem Stehen kristallisierten dann die Benzylidenverbindungen aus.

4. 2 Darstellung der Enamine

Zur Synthese der Enamine 48, 49 und 50 eignete sich ein von Mannich beschriebenes³⁰⁾, von Opitz verbessertes Verfahren³¹⁾, bei dem der Aldehyd mit Piperidin und Kaliumcarbonat umgesetzt wird. Unter Stickstoff ließen sich die Enamine länger als zwölf Monate aufbewahren.



Die Enamine lassen sich mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren eindeutig als trans-Verbindungen³²⁾ identifizieren, wie am Spektrum von 48 gezeigt werden soll:

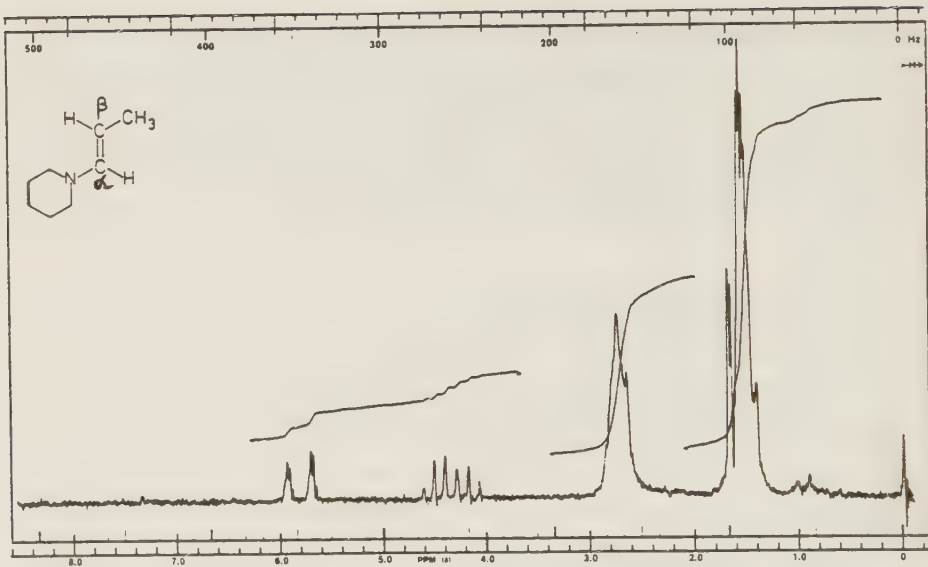


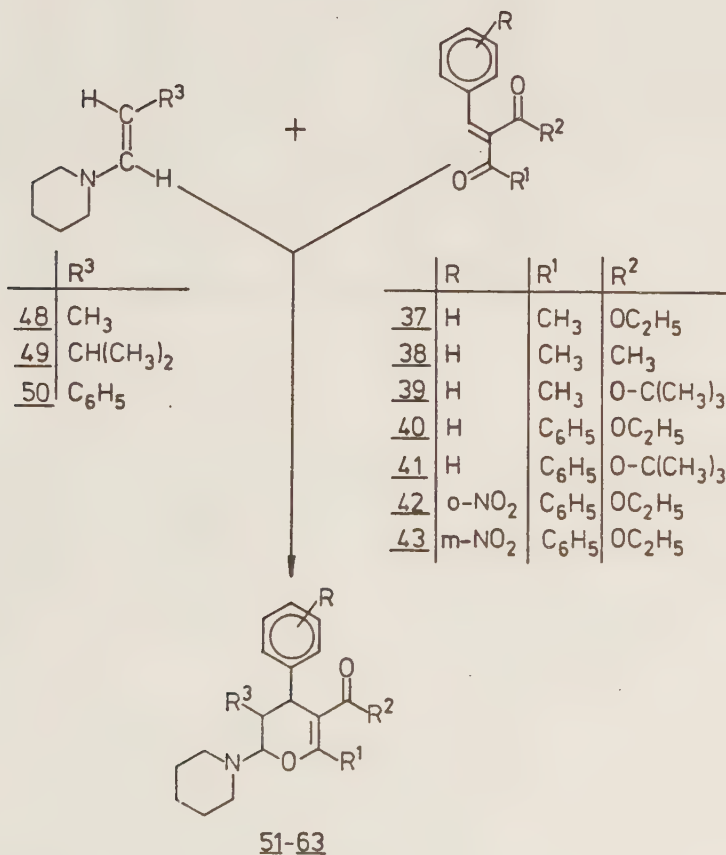
Abb. 3: ^1H -NMR-Spektrum von 48 (CDCl_3)

Das Signal des olefinischen Protons in α -Stellung erscheint bei 5.79 ppm als Doppelquartett mit Kopplungskonstanten von 14 Hz und 2 Hz (trans-Kopplung mit dem β -Proton und Allylkopplung mit der β - CH_3 -Gruppe). Das olefinische β -Proton absorbiert bei 4.33 ppm (dq) mit Kopplungskonstanten von 14 Hz (Kopplung mit dem α -Proton) und 6 Hz (Kopplung mit der CH_3 -Gruppe), wobei jeweils zwei Linien eines Quartetts zusammenfallen.

Im IR-Spektrum sind zwei Olefinbanden bei 3030 cm^{-1} und 1660 cm^{-1} bemerkenswert.

5. Darstellung der 3,4-Dihydro-2-piperidino-2H-pyrane 51-63,
79 und 82; Konfigurations- und Konformationsanalyse

5.1 Darstellung von 51-63

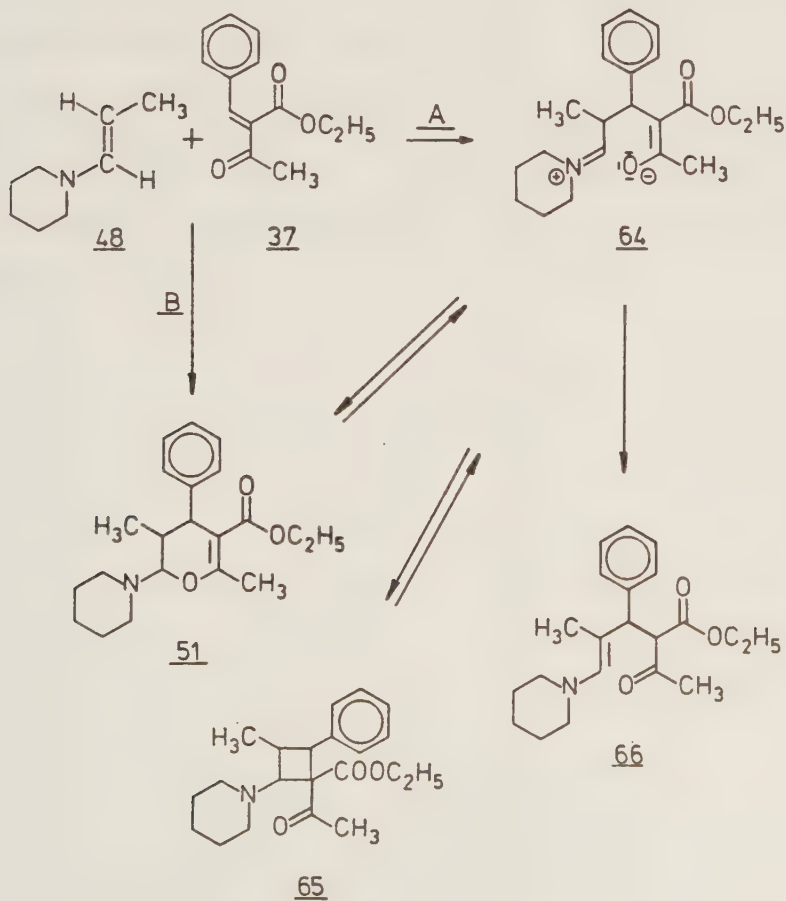


	R	R ¹	R ²	R ³
<u>48+37</u> → <u>51</u>	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃
" + <u>38</u> → <u>52</u>	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
" + <u>40</u> → <u>53</u>	H	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	CH ₃
" + <u>41</u> → <u>54</u>	H	C ₆ H ₅	O-C(CH ₃) ₃	CH ₃
<u>48+42</u> → <u>55</u>	o-NO ₂	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	CH ₃
" + <u>43</u> → <u>56</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	CH ₃
<u>49+37</u> → <u>57</u>	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂
" + <u>40</u> → <u>58</u>	H	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂
" + <u>42</u> → <u>59</u>	o-NO ₂	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂
" + <u>43</u> → <u>60</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂
<u>50+37</u> → <u>61</u>	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅
" + <u>39</u> → <u>62</u>	H	CH ₃	O-C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅
" + <u>42</u> → <u>63</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅

Da sich die Enamine an der Luft rasch unter Gelbfärbung zersetzten, habe ich die Pyransynthesen unter Schutzgas und Feuchtigkeitsausschluß in wasserfreiem Toluol durchgeführt. Nach einer Reihe von Vorversuchen fand ich, daß sich -12°C als Reaktionstemperatur am besten eignete.

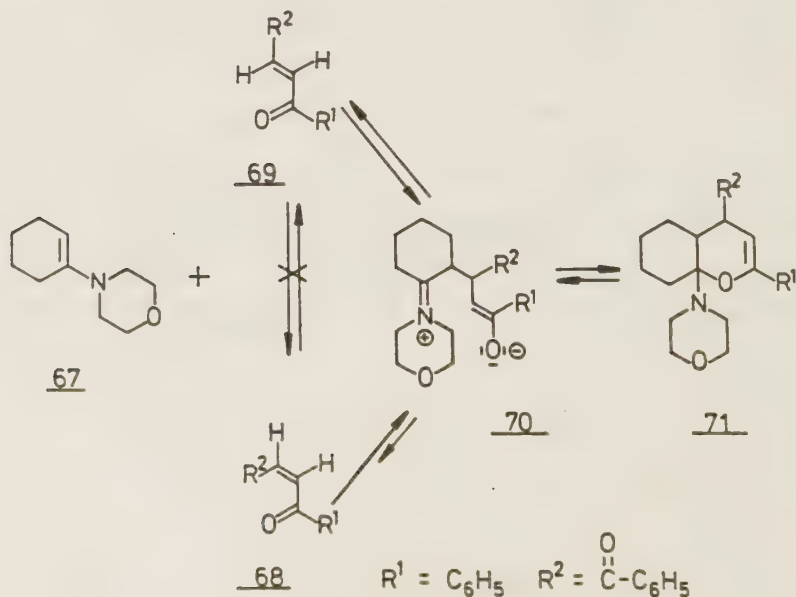
5.2 Konfigurations- und Konformationsanalyse von 51

Bei der Umsetzung von Enaminen mit Enonen zu Dihydropyranen sind zwei Reaktionswege denkbar³³⁾:



Entweder wird das Dihydropyran 51 über eine konzertierte [4+2]-Cycloaddition gebildet (Weg B) oder es entsteht in einem zweistufigen Prozess mit dem Zwitterion 64 als Zwischenprodukt (Weg A).

Der Beweis für die Existenz einer ionischen Zwischenstufe wurde von Risaliti et al. erbracht, die fanden, daß bei der Reaktion des Cyclohexanonensamins 67 sowohl mit cis- als auch mit trans-konfiguriertem Dibenzoylthylen (68) bzw. (69) das gleiche Dihydropyran 71 entstand. Leider fehlen bei der Arbeit der italienischen Autoren Angaben über die Stereochemie des Dihydropyrans 71. Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit ist allerdings bemerkenswert, nämlich daß



man bei der Umsetzung des Enamins 67 mit einem Überschuß an cis-Enon 68 als nicht umgesetztes Ausgangsmaterial das trans-Enon 69 zurück erhält³⁴⁾.

Dieses Ergebnis ist nur dann plausibel, wenn man einen Zweistufenmechanismus mit einer reversiblen Bildung eines zwitterionischen Zwischenprodukts 70 annimmt. Dieses Zwischenprodukt ist dann in zweifacher Hinsicht von Bedeutung:

Einerseits ist durch die Reversibilität dieses Reaktionsschrittes die unter thermodynamischer Kontrolle ablaufende Bildung des trans-Enons 69 aus dem eingesetzten cis-Enon 68 erklärbar, und andererseits ist jetzt die Bildung des Dihydropyrans ebenfalls der thermodynamischen Kontrolle unterworfen, wobei das stabilere Endprodukt entsteht.

Deshalb waren auch von mir durchgeführte Epimerisierungsversuche mit p-Toluolsulfonsäure und Oxalsäure, die eine Konfigurationsumkehr am C-2 bewirken sollten, nicht erfolgreich.

Anders verhält es sich mit den Cycloaddukten der Enolether, die offensichtlich meistens durch eine konzertierte $[4+2]$ -Cycloaddition entstehen. Als Argumente für diese Vorstellung werden dabei der Konfigurationserhalt des Enolethers im Cycloaddukt und die kinetisch kontrollierte Bildung der Endprodukte gewertet^{21,25)}. Deshalb kann hier eine Epimerisierung durchgeführt werden.

Als Beispiel für die kinetisch kontrollierte Bildung des Produktgemisches möchte ich die Synthese der Verbindungen 23a und 23b anführen²³⁾. Während der Reaktion und auch danach beträgt das Ver-

hältnis von Endo zu Exo beim sorgfältigen Ausschluß von Säurespuren 3:1. Bei Zugabe von p-Toluolsulfonsäure stellt sich rasch das thermodynamisch kontrollierte Gleichgewicht von 1:4 ein*.

Schließlich findet man aber auch bei Enolethern nicht konzertiert ablaufende Cycloadditionen, die jedoch eher Ausnahmen darstellen^{16,25)}.

Das Schema auf Seite 21 zeigt, daß es für das zwitterionische Zwischenprodukt 64 mehrere Wege zur Stabilisierung gibt und somit verschiedene Endprodukte entstehen können³³⁾. Daß bei den von mir durchgeführten Umsetzungen von α -akzeptorsubstituierten Enonen mit Enaminen tatsächlich die Dihydropyrane entstanden sind, läßt sich anhand der spektroskopischen Daten von 51 beweisen:

Ein Michael-Addukt 66 scheidet aus, da bei diesem im ^1H -NMR-Spektrum ein olefinisches Signal zwischen 5 und 6 ppm auftreten müßte. Als Vergleich läßt sich hier das Enamin 48 heranziehen, dessen Strukturelement $\text{>N-CH=C} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \end{array}$ sich im Michael-Addukt wiederfindet. Als Kopplungsmuster des olefinischen Signals sollte man hier - ähnlich dem Protonensignal des Enamins 48 - wegen der zu erwartenden Allyl-

*Weitere Beispiele zu diesen Epimerisierungen sind in der Literatur zu finden^{21,22)}.

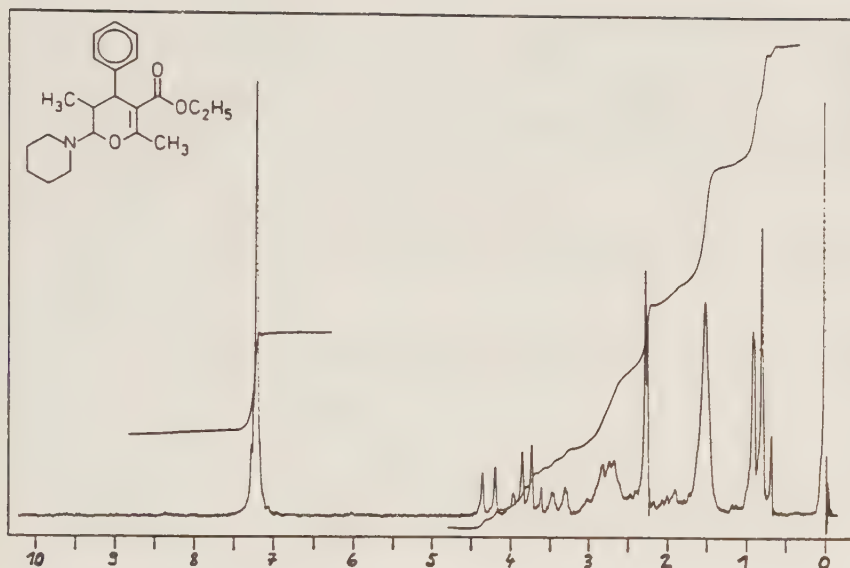
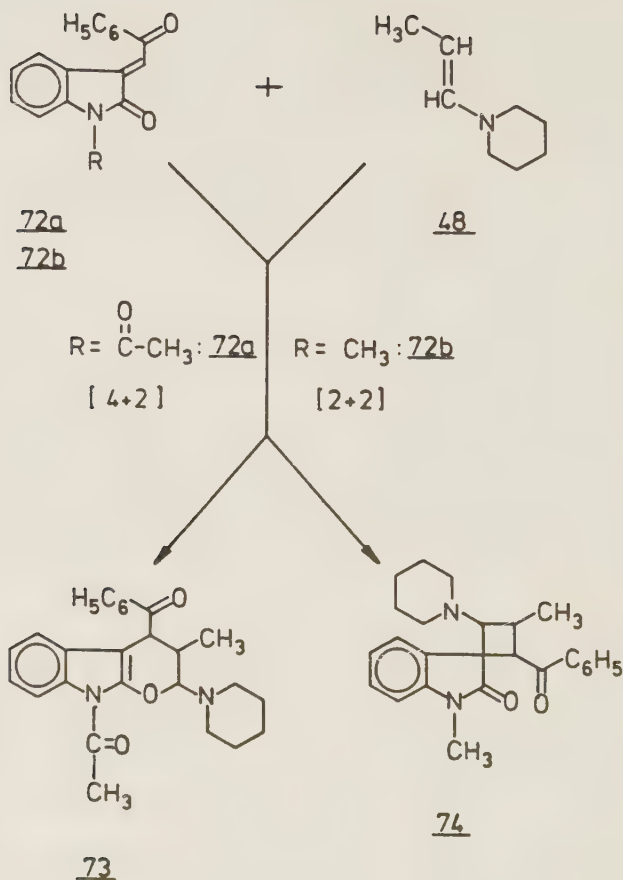


Abb. 4: ^1H -NMR-Spektrum von 51 (CDCl_3).

kopplung mit der Methylgruppe ein Quartett mit J ca. 2Hz erwarten³⁵⁾.

Charakteristisch für die 2-Piperidino-3,4-dihydro-2H-pyrane hingegen ist das Dublett bei 4.2 ppm (1H, $J=10\text{Hz}$), das dem N,O-Acetalproton zuzuordnen ist.

Zum Vergleich sind die Spektren der von Tacconi aus Yliden-Oxinolen und Enaminen hergestellten Dihydropyrane wie z. B. 73 geeignet³⁶⁾. Hier wird für das entsprechende Proton ein Dublett bei 4.47 ppm ($J=10\text{Hz}$) angegeben.



Weitere Vergleichswerte für acetalische Protonensignale dieser Art können der Literatur entnommen werden^{22,26)}; sie passen gut zu den von mir gefundenen Werten.

Einen zusätzlichen Beweis für die Dihydropyranstruktur erhält man durch das Kopplungsmuster des C-4 Protons. Es absorbiert als Dublett bei 3.3 ppm ($J=10\text{Hz}$), wobei jedes Signal noch einmal durch eine Homoallylkopplung mit der Methylgruppe am C-6 Atom aufgespalten wird (J ca. 1Hz) - insgesamt also zwei Quartetts zu beobachten sind. Auch hier stimmt die Lage des Signals gut mit Literaturwerten überein^{26,37,38}).

Die Fernkopplung mit der Methylgruppe (6-phenylsubstituierte Derivate wie z. B. 58 zeigen sie naturgemäß nicht) sollte nur dann so große Werte annehmen (zwischen 1 und 2Hz), wenn die Methylgruppe direkt mit der Doppelbindung des Pyranrings verknüpft ist.

Im Cyclobutanderivat 65 dürfte diese Kopplung nicht auftreten.

Bemerkenswert ist auch die Tieffeldverschiebung von H-4 der Verbindungen 55 und 59. Hier wirkt die orthoständige Nitrogruppe des Aromaten so stark entschirmend, daß das Signal bis in den Bereich des N,O-Acetalprotons hinein verschoben wird.

Tab. 1 : ^1H -NMR-Daten für H-2 und H-4 der 3,4-Dihydro-
2-piperidino-2H-pyrane 51-63.

	H-2		H-4	
	ppm	$J_{2/3}(\text{Hz})$	ppm	$J_{4/3}(\text{Hz})$
<u>51</u>	4.47*	9.8*	3.3*	10.3*
<u>52</u>	4.21	10	3.36	10
<u>53</u>	4.51	10	3.51	10
<u>54</u>	4.52	10	3.52	10
<u>55</u>	4.61**	10	4.48**	10
<u>56</u>	4.57	10	3.63	10
<u>57</u>	4.23	10	3.6	10
<u>58</u>	4.55	10	3.75	10
<u>59</u>	4.70**	10	4.65**	10
<u>60</u>	4.55	10	3.93	9
<u>61</u>	4.86	10	3.91	10
<u>62</u>	4.90	10	3.88	10
<u>63</u>	5.13	10	4.13	10

*abgelesen aus 360 MHz-Spektrum

**Werte eventuell vertauscht

Auch das ^{13}C -NMR-Spektrum von 51 bestätigt die angenommene Struktur.

Charakteristisch sind hier vor allem drei Signale: das des acetalischen Kohlenstoffs C-2 (98.3 ppm) und die Signale der beiden

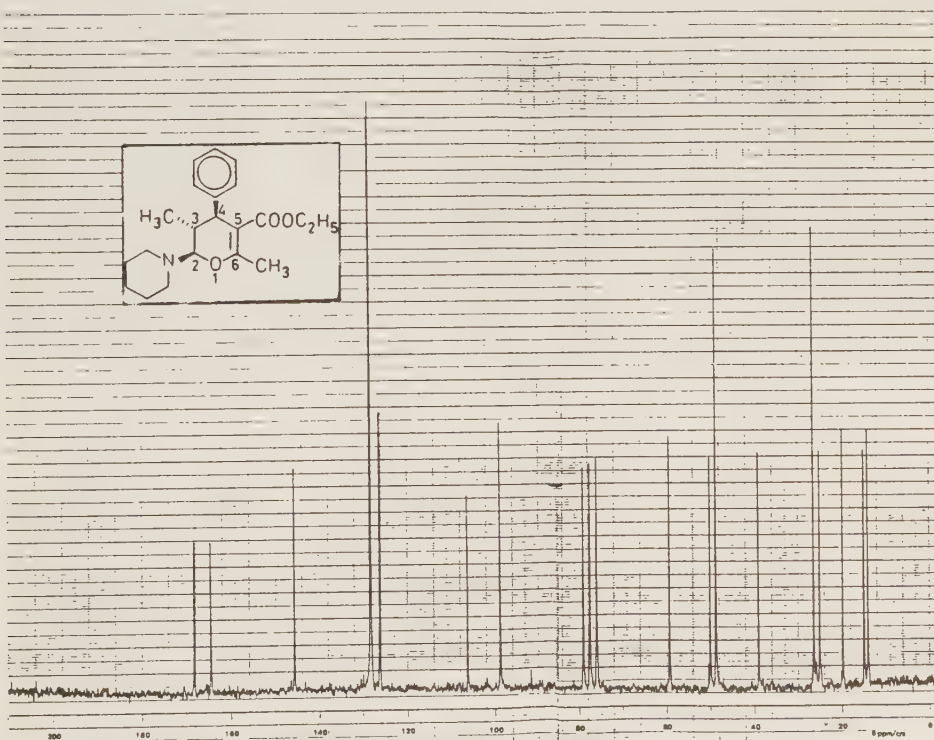


Abb. 5: ^{13}C -NMR-Spektrum von 51 (CDCl_3).

Enoletherkohlenstoffe C-5 (105.8 ppm) und C-6 (164.2 ppm*).

Die gefundenen Werte stimmen mit Literaturwerten²³⁾ überein und passen nicht zu einer Cyclobutanstruktur.

Außerdem müßte im Cyclobutanderivat 65 ein Ketocarbonylsignal zwischen 180 und 200 ppm auftreten.

Die zwei Banden des IR-Spektrums bei 1690 cm^{-1} (α,β -ungesättigter Ester) und 1620 cm^{-1} (Enoletherdoppelbindung) sprechen ebenfalls für die Dihydropyranstruktur. In der Literatur sind für vergleichbare Enoletherdoppelbindungen Werte von 1625 cm^{-1} bis 1640 cm^{-1} angegeben^{23,26)}. Außerdem ist die Ketocarbonylbande der Ausgangsverbindung 37 verschwunden, was ebenfalls für die Cycloaddition spricht.

Im Cyclobutanderivat 65 dagegen sollte eine Esterbande bei ungefähr 1750 cm^{-1} und eine Ketonbande bei ca. 1700 cm^{-1} liegen.

*Die Signale von C-6 und der Estercarbonylgruppe können nicht eindeutig zugeordnet werden. Für C-6 kann auch das Signal bei 167.9 ppm in Frage kommen.

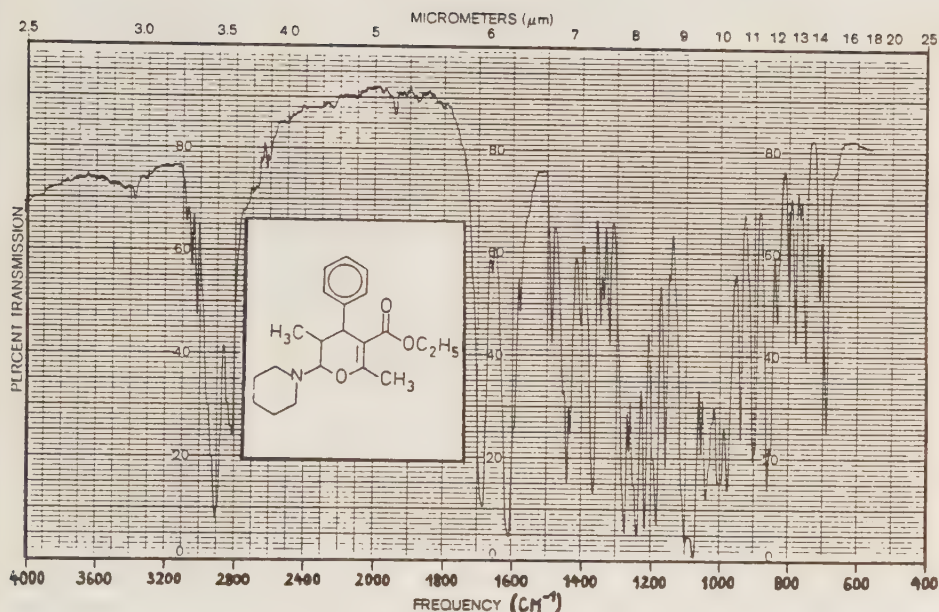
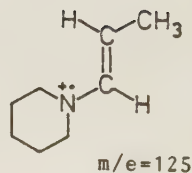
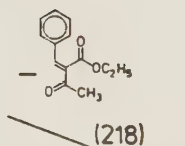
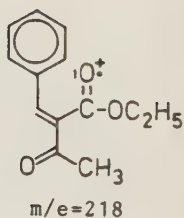
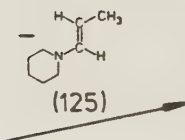
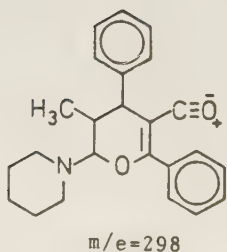
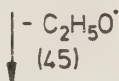
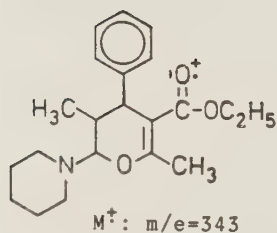


Abb. 6: IR-Spektrum von **51** (KBr)

Im Massenspektrum von **51** sind deutlich die Bruchstücke einer Retro-Diels-Alder-Reaktion zu erkennen, die für die Dihydropyranstruktur typisch ist^{15,39}).



Mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektren wurden an 2-Alkoxy-3,4-dihydro-2H-pyranen umfangreiche Untersuchungen von Konfiguration und Konformation (bzw. von Konformationsgleichgewichten) durchgeführt^{21,23,24}). Wichtig sind hierbei die Werte der Kopplungskonstanten von Signalen der Protonen H-2, H-3 und H-4, die aber wegen Signalüberlagerungen bei H-3 hinreichend genau nur aus hoch-

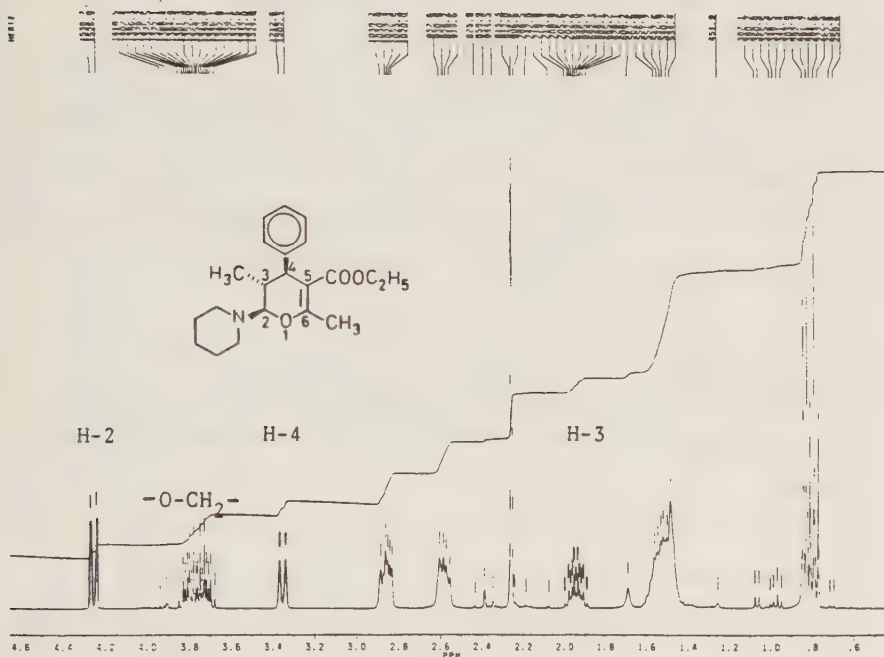


Abb. 7: 360 MHz ^1H -NMR-Spektrum von **51** (CDCl_3).

aufgelösten NMR-Spektren abgelesen werden können.

Im 360 MHz-Spektrum von **51** betragen die Kopplungskonstanten $J_{2/3}=9.8\text{Hz}$ und $J_{4/3}=10.3\text{Hz}$. Diese beiden Kopplungskonstanten müssen, zusammen mit der Kopplung der Methylgruppe am C-3 ($J=6.6\text{Hz}$), im Kopplungsmuster des H-3 Signals wieder auftreten.

In einem Spektrum erster Ordnung* wären daher folgende Kopplungsmuster zu erwarten:

Die Kopplung von H-3 mit H-4 ergibt ein Dublett mit $J_{3/4}=10.3\text{Hz}$, das durch Kopplung von H-3 mit H-2 mit $J_{3/2}=9.8\text{Hz}$ in ein Doppel-dublett aufgespalten wird. Durch Kopplung von H-3 mit der Methylgruppe wird nun jede dieser vier Linien in ein Quartett aufgespalten, so daß insgesamt 16 Linien zu sehen sein müßten.

Im 360 MHz-Spektrum von 51 liegt das Signal von H-3 bei 1.94 ppm. Es sind allerdings nur 11 Linien zu beobachten; offensichtlich liegen einige Linien zu dicht beieinander und werden nicht mehr aufgelöst.

Zur Überprüfung habe ich daher ein stark vergrößertes, aber maßstabsgetreues Strichspektrum erster Ordnung angefertigt. Man kann erkennen, daß die Abstände zwischen den Linien Nr. 3 und 4, 6 und 7, 8 und 9, 10 und 11 sowie 13 und 14 (untere Numerierung im Strichspektrum) sehr gering sind. Faßt man diese Linienpaare jeweils zu einer Linie zusammen, so stimmt die Anzahl der zeichnerisch ermittelten Linien (obere Numerierung im Strichspektrum) mit der Anzahl der beobachteten Signale - auch hinsichtlich der Signalintensität - überein. Zur Kontrolle kann man jetzt noch die einzelnen Linienabstände (ausgedrückt in Hz) im 360 MHz- und im Strichspektrum vergleichen. Die aus der Zeichnung abgelesenen

*Die Analyse erfolgt näherungsweise nach erster Ordnung

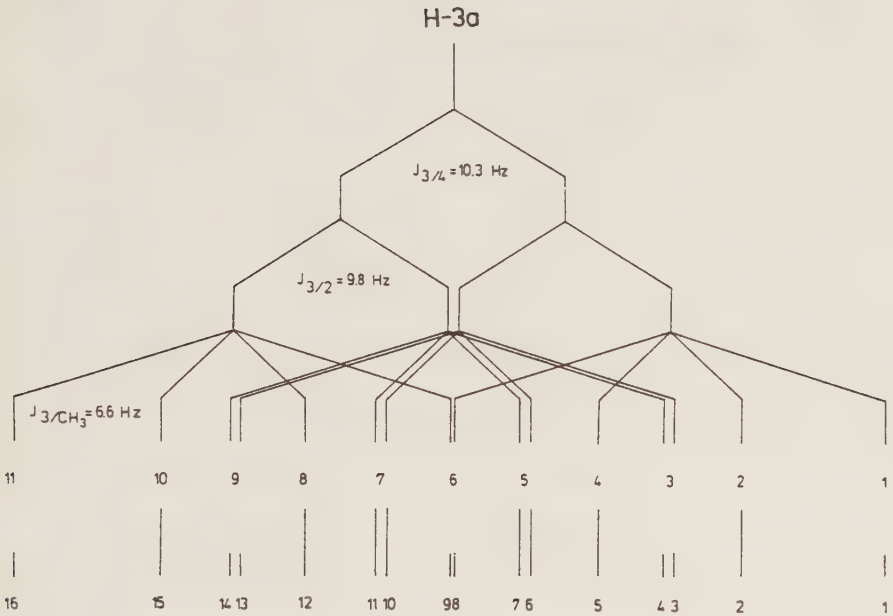


Abb. 8: Strichspektrum des H-3 Signals von 51.

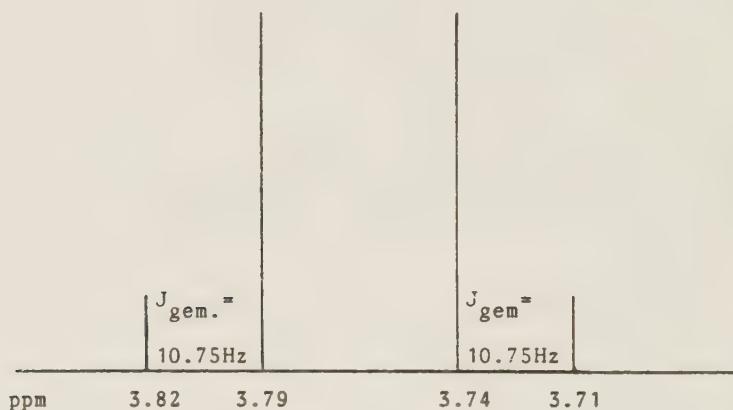
Werte stimmen mit den aus dem 360 MHz-Spektrum entnommenen Werten gut überein.

Nach dem gleichen Verfahren kann man auch das Kopplungsmuster der CH_2 -Gruppe des Ethylesters interpretieren.

Hier sind zwischen 3.68 und 3.85 ppm sechzehn Linien sichtbar:

Die beiden Protonen weisen eine geminale Kopplungskonstante von $J_{\text{gem.}} = 10.75 \text{ Hz}$ auf und erscheinen, da magnetisch nicht äquivalent, als zwei Dubletts (AB-System).

Das AB-System der CH_2 -Gruppe zeigt folgendes Kopplungsmuster:



Die aus den zwei äußeren Linien durch Kopplung mit der Methylgruppe ($J = 7.1 \text{ Hz}$) entstandenen Quartetts sind daher von geringerer Intensität als die beiden aus den mittleren Linien gebildeten Quartetts, was sich auch im 360 MHz Spektrum beobachten läßt.

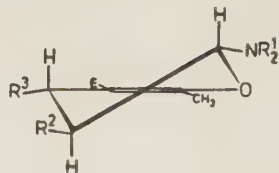
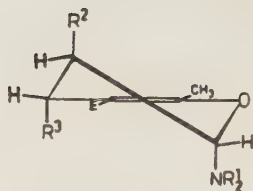
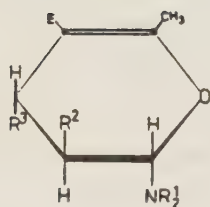
Bei der Reaktion von 48 mit 37 kann man sich die Bildung von vier verschiedenen Cycloadditionsprodukten 51/I - 51/IV mit jeweils zwei Konformationen vorstellen (siehe Schema Seite 38).

Die im ^1H -NMR-Spektrum zu beobachtenden großen Kopplungskonstanten $J_{2/3}=9.8\text{Hz}$ und $J_{4/3}=10.3\text{Hz}$ lassen beim Vergleich der Formeln 51/I - 51/IV nur eine Möglichkeit zu, nämlich die $^2\text{H}_3$ -Konformation des Endo/trans-Produkts 51/I.

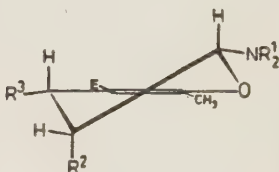
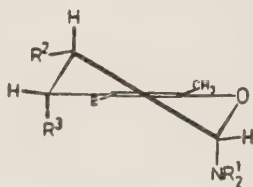
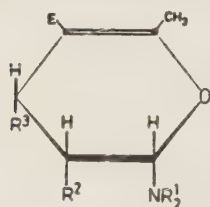
Nur hier sind auf Grund der trans-diaxialen Anordnung von H-2, H-3 und H-4 jeweils so große Kopplungskonstanten zu erwarten, wie sie in dieser Größe auch bei den 2-Alkoxy-3,4-dihydro-2H-pyranen mit entsprechender Konfiguration und Konformation gefunden werden^{21,23,24}).

Wie die Formelzusammenstellung auf Seite 38 zeigt, müßten bei allen anderen Isomeren je nach Konformation entweder eine große a/a-Kopplung (zwischen 8 und 10.5Hz) und eine kleine e/a oder e/e-Kopplung (kleiner als 7Hz) oder zwei kleine e/e und/oder e/a-Kopplungen auftreten (siehe auch Tab. 2).

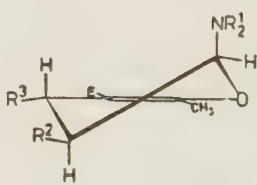
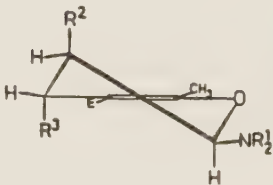
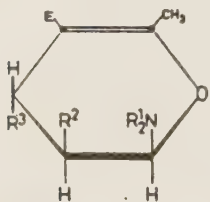
$^3H_2$ Konformation $^2H_3$



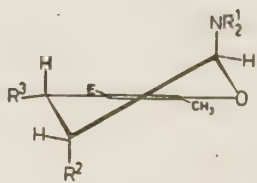
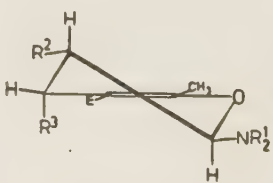
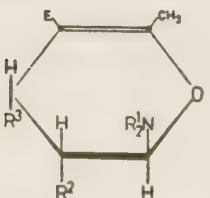
51/I Endo/trans



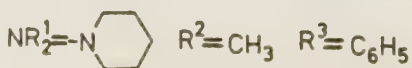
51/II Endo/cis



51/III Exo/cis



51/IV Exo/trans



Tab. 2: Räumliche Anordnung von H-2, H-3 und H-4 in 51.

	$^3\text{H}_2$			$^2\text{H}_3$		
	H-2	H-3	H-4	H-2	H-3	H-4
<u>51/I</u>	e	e	e	a	a	a
<u>51/II</u>	e	a	e	a	e	a
<u>51/III</u>	a	e	e	e	a	a
<u>51/IV</u>	a	a	e	e	e	a

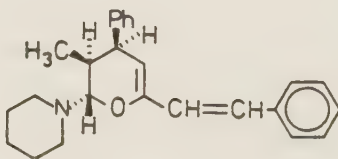
Die für 51 charakteristischen Kopplungskonstanten sind, wie Tab. 1 zeigt, auch bei den H-2 und H-4 Signalen im ^1H -NMR-Spektrum der übrigen Cycloaddukte 52-63 zu beobachten. Für die Konfigurations- und Konformationsbestimmung genügt demnach bereits die Bestimmung der Kopplungskonstanten $J_{2/3}$ und $J_{4/3}$, die sich aus den 60 MHz-Spektren genügend genau ablesen lassen.

Da der Piperidinorest am C-2 und die Methylgruppe am C-3 jeweils eine äquatoriale Position einnehmen, hat sich die trans-Konfiguration des Enamins 48 im Endprodukt nicht verändert. Ein Beibehalten der Konfiguration der En-Komponente im Endprodukt wurde bei Cycloadditionen mit Enolethern als Hinweis auf einen konzertierten Verlauf der Reaktion gewertet²⁵⁾. Allerdings schließt auch eine thermodynamisch kontrollierte Reaktion über ein zwitterionisches Zwischenprodukt nicht aus, daß die Konfiguration

erhalten bleibt^{25,40)}.

Tacconi hatte bei den Cycloaddukten des Typs 73 Konstanten von 10 bzw. 9Hz für die Kopplung von H-2 und H-4 mit H-3 beobachtet (siehe Seite 25) und daraus trans-Anordnung der Protonen am C-2, C-3 und C-4 abgeleitet³⁶⁾.

In früheren Veröffentlichungen von Lewis et. al.^{37,38)} wurde bei entsprechenden Cycloaddukten wie z. B. 75* trotz Kopplungskonstanten von 8-10Hz für die Kopplung von H-4 mit H-3 eine cis-Anordnung der Protonen postuliert. Der dihedrale Winkel sollte dabei 0° betragen und so die große Kopplungskonstante ergeben.



75

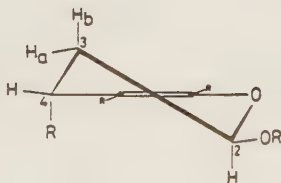
Tacconis Zweifel¹⁶⁾ an der von Lewis angenommenen cis-Anordnung werden durch meine Ergebnisse verstärkt. Zwei Kopplungskonstanten

*gezeichnet mit der von Lewis angegebenen Konfiguration

von je ca. 10Hz lassen sich meiner Meinung nach nur mit einer zweifach trans-diaxialen Anordnung von H-2, H-3 und H-4 erklären.

Die von Lewis angenommene Konfiguration von 75 würde einem Exo/trans-Additionsprodukt mit $^3H_2$ -Konformation entsprechen (vergleiche 51/IV). Für die a/e-Kopplung finden sich bei den Exo/trans-2-Alkoxy-3,4-dihydro-2H-pyranen durchweg Werte von kleiner 7Hz*²⁴⁾. Kopplungskonstanten von 8.5-10.5Hz für $J_{2/3}$ und $J_{4/3}$ werden bei den 2-Alkoxy-3,4-dihydro-2H-pyranen immer einer zweifach trans-diaxialen Anordnung von H-2, H-3 und H-4 zugeschrieben^{21,23.24)}.

*



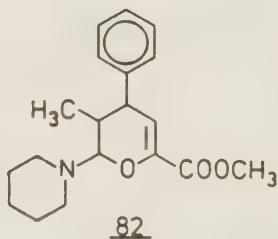
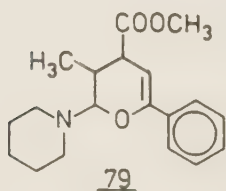
Dihydropyrane mit dieser Konfiguration und Konformation zeigen folgende Kopplungskonstanten²⁴⁾:

- $J_{2/3b}$ größer 8Hz
- $J_{3b/4} = 3.5-4.6\text{Hz}$ (a/e Kopplung)
- $J_{3a/4} = 2.2-3.4\text{Hz}$ (e/e Kopplung)

5.3 Darstellung, Konfiguration- und Konformationsanalyse von 79

Ich versuchte nun - wie bei 51 beschrieben - Konfigurations- und Konformationsanalysen bei 3,4-Dihydro-2-piperidino-2H-pyranen durchzuführen, die, durch Umsetzung mit verschiedenen Enonen gebildet, in den Positionen 4, 5 und 6 unterschiedliche Substitutionsmuster aufweisen.

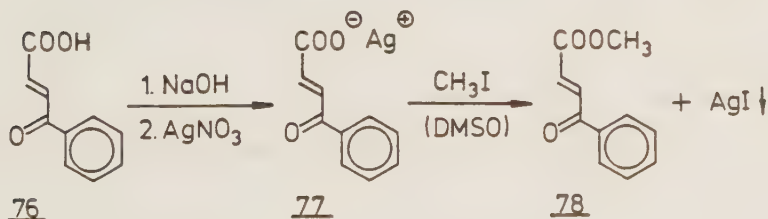
Dazu wählte ich zwei Verbindungen aus, und zwar 79, einen 4-Carbonsäuremethylester mit einer Phenylgruppe in Position 6, und die Verbindung 82 mit einem Phenylring in 4-Stellung und einer Methylestergruppe in Position 6.



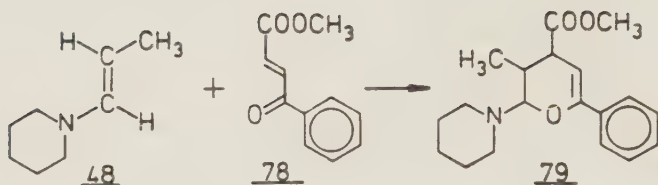
Eine Verbindung des Typs 79 wurde bereits von Winkler aus Morphinocyclohexen und β -Benzoylacrylsäuremethylester (78) dargestellt¹⁵⁾.

Zur Darstellung der Ausgangsverbindung 78 wandte ich zunächst ein von Winkler beschriebenes Verfahren an¹⁵⁾, bei dem aus Benzoylacrylsäure (76)⁴¹⁾ in wässriger Kalilauge mit DMS der Ester 78 dargestellt wurde. Ich erhielt dabei aber trotz mehrfacher Variation der angegebenen Reaktionsbedingungen Ausbeuten, die bestenfalls bei 30% lagen.

Daher suchte ich nach einem besseren Verfahren. Nach einer Reihe von Versuchen in verschiedenen Lösungsmitteln (Methanol, Methanol/Wasser, HMPTA, DMSO) mit DMS und Methyljodid als Alkylierungsmittel fand ich, daß die Ausbeute an 78 auf über 70% gesteigert werden kann, wenn man statt des Natrium- oder Kaliumsalzes von 76 das Silbersalz 77 mit Methyljodid in HMPTA umsetzt. Nach dem Austausch des sehr giftigen und karzinogenen HMPTA durch DMSO als Lösungsmittel konnte ich 78 in rund 80proz. Ausbeute gewinnen.



78 ließ sich dann problemlos mit 48 in absolutem Toluol zu dem Cycloaddukt 79 umsetzen.



Im IR-Spektrum von 79 ist bei 1735 cm^{-1} eine Esterbande und bei 1660 cm^{-1} eine Enoletherdoppelbindungsbande zu beobachten.

Auch das ^1H -NMR-Spektrum bestätigt den angenommenen Reaktionsverlauf. Das olefinische Signal bei 5.17 ppm (d, $J=2.5\text{Hz}$) ist dem Proton am C-5 zuzuordnen; das für die 3,4-Dihydro-2-piperidino-2H-pyran charakteristische Signal des N,O-Acetalprotons tritt als Dublett bei 4.3 ppm auf ($J=9.8\text{Hz}$).

Ein Singulett bei 3.75 ppm ist der Methylgruppe des Esters zuzuordnen, und das Signal von H-4 erscheint als Doppeldublett bei 3.15 ppm ($J_{4/3}=10.5\text{Hz}$, $J_{4/5}=2.5\text{Hz}$).

Das Signal des C-3 Protons ist als Multiplett bei 2.45 ppm zu beobachten. Die Aufspaltung wird durch die drei Kopplungspartner von H-3 verursacht ($J_{3/4}=10.5\text{Hz}$, $J_{3/2}=9.8\text{Hz}$, $J_{3/\text{CH}_3}=6.7\text{Hz}$) und wird wie beim entsprechenden Signal im ^1H -NMR-Spektrum von 51 aus vier sich überlagernden Quartetts bestehen.

An Hand der Größe der Kopplungskonstanten $J_{2/3}$ und $J_{4/3}$ lassen sich wieder Rückschlüsse auf die Konfiguration und Konformation ziehen.

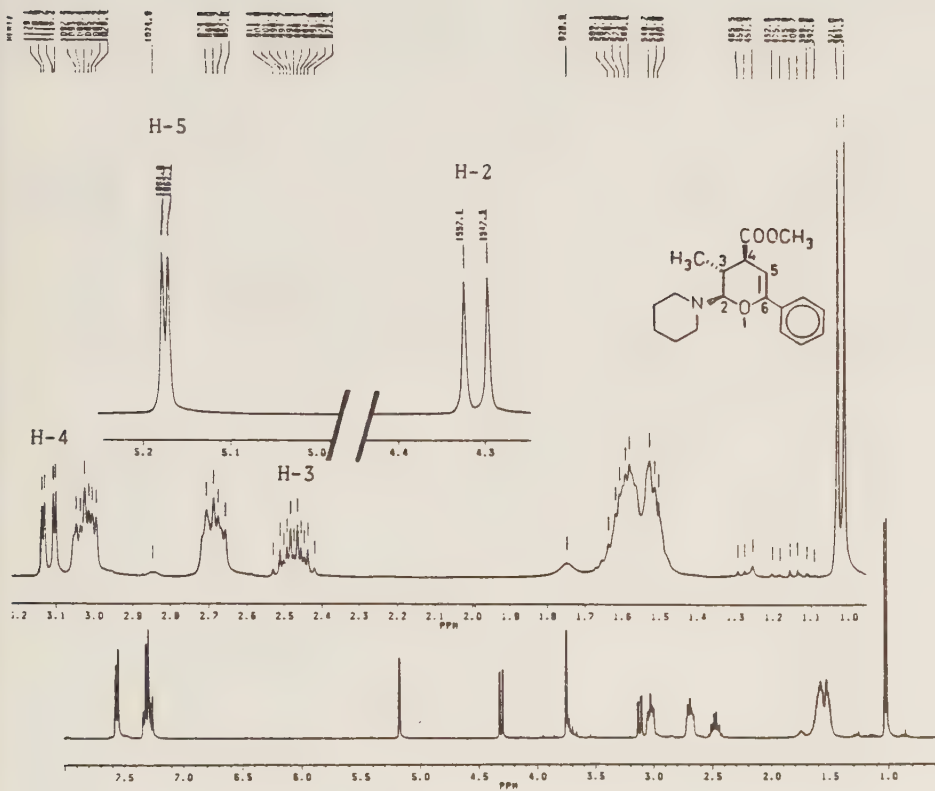
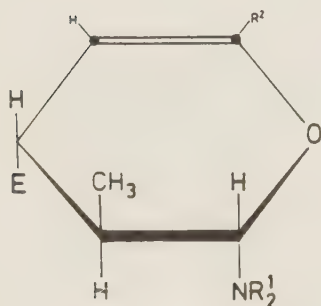
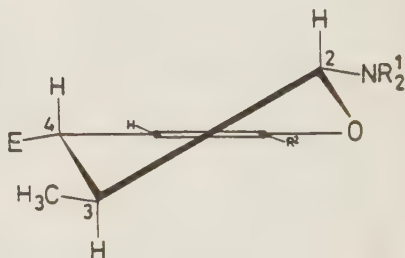


Abb. 9: 360 MHz ^1H -NMR-Spektrum von **79** mit Ausschnittsvergrößerungen im Bereich von 1.0–3.2 ppm und 4.25–5.2 ppm (CDCl_3).

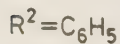
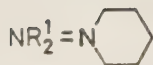
Den bei 51 angestellten Überlegungen entsprechend kann es sich hier ebenfalls nur um das Endo/trans-Addukt handeln, das in Lösung in der $^2H_3$ -Konformation vorliegt. Demnach ist auch hier bei der Cycloaddition die Konfiguration des Enamins beibehalten worden.



79



79



$^2H_3$ -Konformation

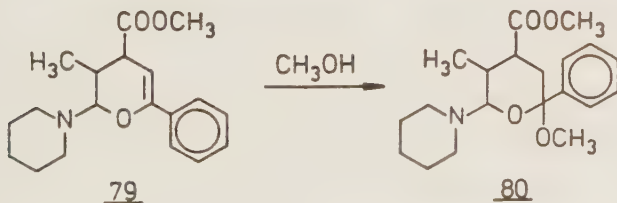
Im Massenspektrum von 79 ist die charakteristische Retro-Diels-Alder-Reaktion mit den Bruchstücken $m/e=125$ für das Enamin 48 und $m/e=190$ für den Ester 78 zu beobachten.

Beim Versuch 79 aus Methanol umzukristallisieren erhielt ich im Eisfach einen farblosen Niederschlag, dessen Spektraldaten nicht mehr mit denen von 79 übereinstimmen.

Im IR-Spektrum ist die Doppelbindungsbande bei 1650 cm^{-1} verschwunden.

Das ^1H -NMR-Spektrum bestätigt diese Beobachtung. Das Signal des olefinischen Protons bei 5.17 ppm ist nicht mehr vorhanden. Dafür kann man bei 3.0 ppm ein neues Singulett mit der Intensität 3 H beobachten. Die Signallage des Acetalprotons und der Methyl-estergruppe ist unverändert.

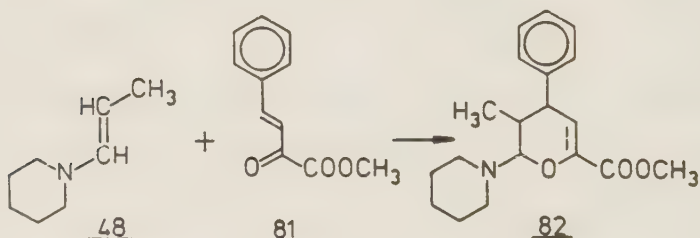
Offensichtlich hat sich das Lösungsmittel Methanol an die Enol-etherdoppelbindung unter Bildung von 80 addiert.



Das Massenspektrum mit einem Molpeak bei 347 und die dazu passenden Elementaranalysen bestätigen die angegebene Struktur.

5.4 Darstellung, Konfigurations- und Konformationsanalyse von 82

Cycloaddukte des Typs 82 wurden ebenfalls von Winkler beschrieben, allerdings nicht mit einer Methylgruppe in Position 3¹⁵⁾.



Deshalb stellte ich aus dem Enamin 48 und dem Enon 81 das Dihydropyran 82 her.

Der Benzylidenbrenztraubensäuremethylester (81) ließ sich nach einer Vorschrift von Winkler in guten Ausbeuten darstellen.

Die für die Konfigurations- und Konformationsbestimmung von 82 nötigen Daten können mit genügender Genauigkeit aus dem 60 MHz Spektrum entnommen werden.

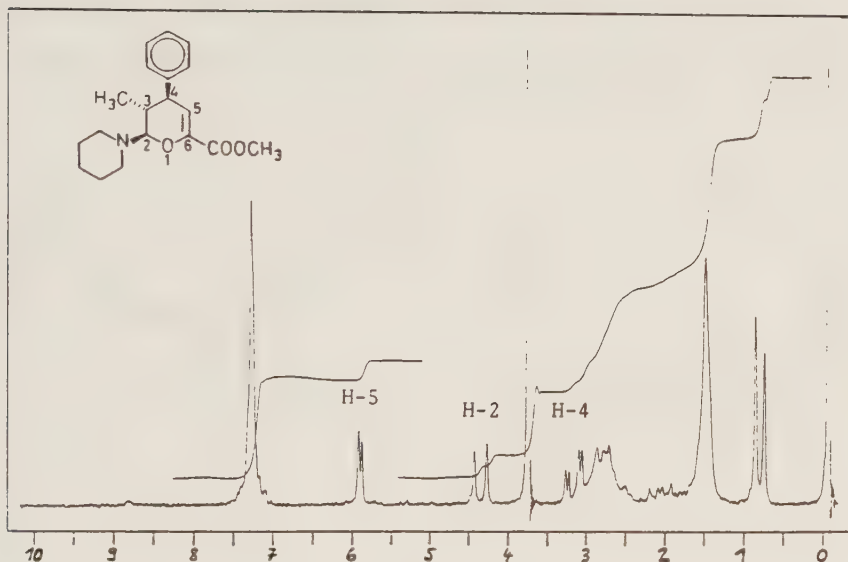


Abb. 10: ^1H -NMR-Spektrum von **82** (CDCl_3):

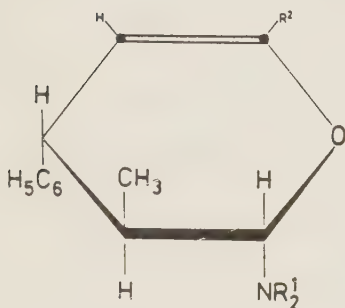
Das N,O-Acetalproton absorbiert bei 4.4 ppm ($\text{d}, J_{2/3}=10\text{Hz}$).

Das Signal des C-4 Protons erscheint als Doppeldublett bei 3.2 ppm.

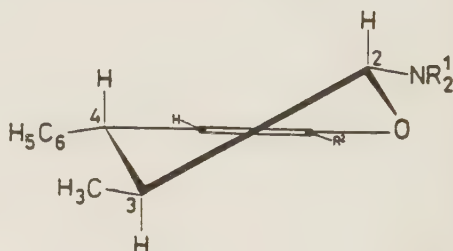
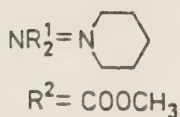
Die große Kopplungskonstante von 10Hz ist der Kopplung mit H-3 zuzuordnen, die kleine Kopplungskonstante von 3Hz wird durch H-5 hervorgerufen, dessen Signal bei 5.95 ppm als Dublett mit $J=3\text{Hz}$ erscheint.

Auch bei **82** fallen die zwei großen Kopplungskonstanten $J_{2/3}$ und

$J_{4/3}$ von je 10Hz auf. Demzufolge muß auch hier die Addition in Endo/trans-Stellung erfolgt sein und das Cycloaddukt liegt in Lösung in der ${}^2H_3$ -Konformation vor.



82

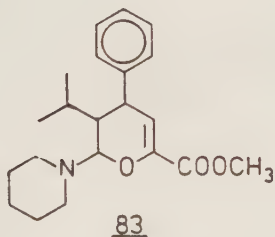


82

${}^2H_3$ -Konformation

Die Daten der von Winkler beschriebenen Verbindung 83 stimmen gut mit den von mir für 82 gefundenen Werten überein. Danach zeigt das ${}^1H$ -NMR-Spektrum von 83 für das acetalische Proton ein Dublett mit $J=10\text{Hz}$ bei 4.4 ppm und für das C-4 Proton ein Doppeldublett mit $J_{4/3}=10\text{Hz}$ und $J_{4/5}=3\text{Hz}$ bei 3.47 ppm. Das olefinische Proton

absorbiert bei 5.83 ppm (d, J=3Hz).



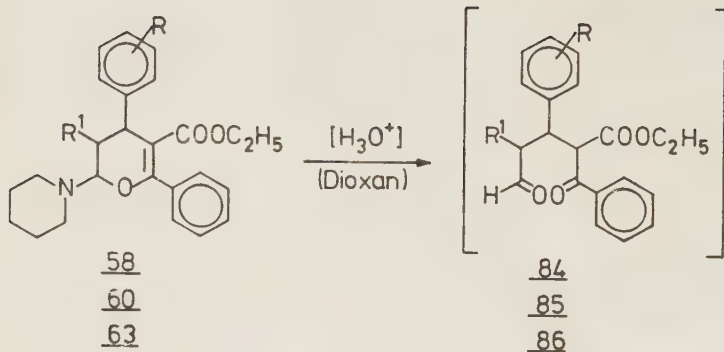
6. Hydrolyse von 58, 60 und 63 mit verdünnter Salzsäure

Bei der Hydrolyse der 4,6-Diphenylsubstituierten Dihydropyrane 58, 60 und 63 mit Salzsäure in Dioxan erhielt ich die δ -Ketoaldehyde 87, 88 und 89.

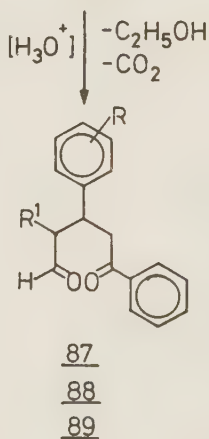
Unter diesen Bedingungen wurde der Ester der Benzoylessigesterderivate 84, 85 und 86 verseift und die Carbonsäure decarboxyliert; die vollständige Umsetzung ließ sich daher an der Beendigung der CO₂-Entwicklung erkennen.

Die δ -Ketoaldehyde entstehen als Diastereomerengemische, da der Einfluß der Säure zur Epimerisierung des C-2 Kohlenstoffs führen kann.

Im ¹H-NMR-Spektrum des mit wenig kaltem Ethanol gewaschenen Rohprodukts 87 sind zwei Aldehydsignale zu beobachten, nämlich je ein Dublett bei 9.95 und 9.55 ppm (J=4Hz). Das durch Integration



	R ¹	R
<u>58</u>	CH(CH ₃) ₂	H
<u>84</u>	"	"
<u>87</u>	"	"
<u>60</u>	CH(CH ₃) ₂	m-NO ₂
<u>85</u>	"	"
<u>88</u>	"	"
<u>63</u>	C ₆ H ₅	m-NO ₂
<u>86</u>	"	"
<u>89</u>	"	"



bestimmte Diastereomerenverhältnis beträgt ca. 2.5:1. Durch fraktionierte Kristallisation gelang es mir, ein Isomer rein zu erhalten.

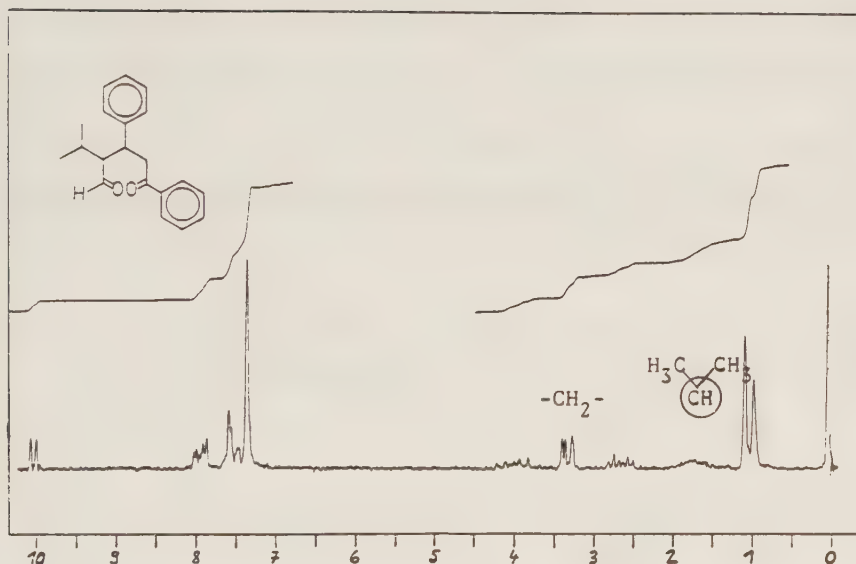


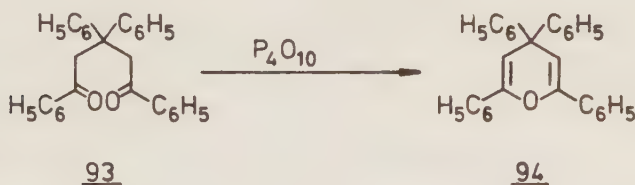
Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum des rein erhaltenen Isomer 87 (CDCl_3).

Im ^1H -NMR-Spektrum dieses Isomers ist nur noch ein Aldehydsignal bei 9.95 ppm zu erkennen.

Die zehn aromatischen Protonen treten als Multipllett zwischen 7.2 und 8.1 ppm auf, wobei die Signale im Bereich von 7.7-8.1 ppm den beiden orthoständigen Protonen der Benzoylgruppe zuzuordnen sind. Das Multipllett zwischen 3.7 und 4.3 ppm repräsentiert das benzyliche C-3 Proton. Die zum Keton benachbarte CH_2 -Gruppe ab-

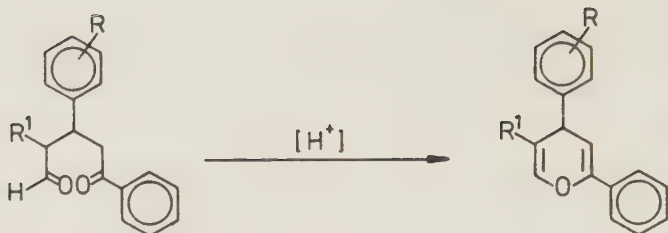
aldehyd (90) das instabile 4H-Pyran (92), indem man mit gasförmigem Chlorwasserstoff das 2,6-dihalogenierte Tetrahydropyran 91 in situ erzeugt und anschließend mit einer Base Chlorwasserstoff eliminiert⁴²⁾.

Auch die Cyclisierung von 1,5-Diketonen gelingt. 1,3,3,5-Tetraphenyl-1,5-dioxopentan (93) zum Beispiel kondensiert mit P_4O_{10} zum 2,4,4,6-Tetraphenyl-4H-pyran (94)⁴³⁾.



Ich versuchte daher, die aus den 4,6-Diphenylsubstituierten 3,4-Dihydro-2-piperidino-2H-pyran-5-carbonsäureethylestern erhaltenen δ -Ketoaldehyde in entsprechender Weise zu 4H-Pyranen umzusetzen.

Dazu erhitzte ich die als Diastereomerengemische erhaltenen Verbindungen 87-89 in Toluol mit verschiedenen Kondensationsmitteln und konnte nach Aufarbeiten des Reaktionsansatzes die entsprechenden 4H-Pyrane isolieren. Zur Darstellung von 95 eignete sich als Kondensationsmittel 85proz. Phosphorsäure; für die Synthese von 96 und 97 verwendete ich Polyphosphorsäure. Dabei konnten 95 und 97 kristallin erhalten werden; 96 fiel als viskoses Öl an, das sich säulenchromatographisch reinigen ließ.



	R ¹	R	
<u>87</u>	CH(CH ₃) ₂	H	<u>95</u>
<u>88</u>	CH(CH ₃) ₂	m-NO ₂	<u>96</u>
<u>89</u>	C ₆ H ₅	m-NO ₂	<u>97</u>

Das ¹H-NMR-Spektrum von 95 zeigt die zu erwartenden Signale. Die zehn aromatischen Protonen erscheinen als Multipllett zwischen 7.2 und 7.9 ppm. Das olefinische Proton am C-6 ergibt ein verbreitertes Singulett bei 6.63 ppm. Die Verbreiterung ist auf eine Homoallylkopplung mit dem benzyllischen C-4 Proton zurückzuführen, da auch dessen Signal - bei 4.42 ppm (d, J=5Hz) - verbreitert ist. Das olefinische C-3 Proton tritt als Dublett bei 5.45 ppm (J=5Hz) auf und das Proton am tertiären Kohlenstoff der Isopropylgruppe schließlich als Multipllett zwischen 1.66 und 2.35 ppm; die beiden Methylgruppen werden als Dublett bei 1.0 ppm (J=7Hz) wiedergegeben.

Das IR-Spektrum von 95 zeigt zwei Doppelbindungsbanden bei 1690 cm⁻¹ und 1640 cm⁻¹.

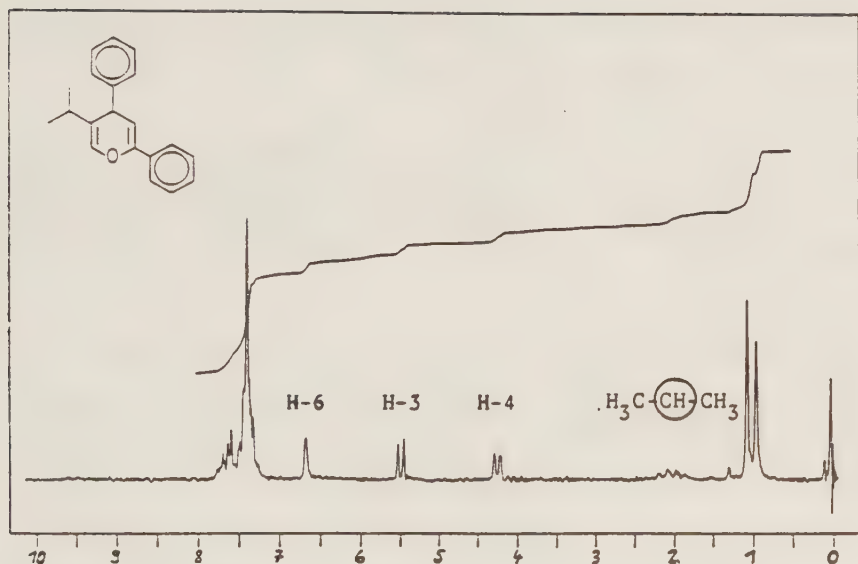
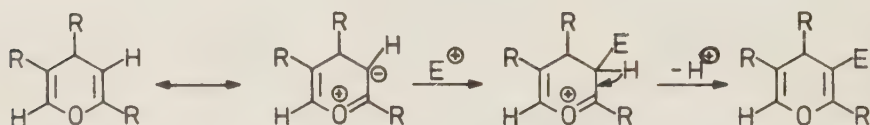


Abb. 12: ¹H-NMR-Spektrum von 95 (CDCl₃).

7.2 Darstellung der 4-Aryl-4H-pyran-3-carbaldehyde

Da bei der Synthese der 4H-Pyrane aus den 3,4-Dihydro-2-piperidino-2H-pyran-5-carbonsäureethylestern 58, 60 und 63 die Estergruppe durch Verseifung und Decarboxylieren eliminiert wurde, habe ich versucht eine COOR-Gruppe nachträglich wieder einzuführen.

Als Enolether sollten die 4H-Pyrane in 3-Stellung elektrophil angegriffen werden können.



Ein einfacher Weg zur Einführung einer Carbonsäureestergruppe in die gewünschte Position erschien mir die Umsetzung mit Phosgen; anschließende Alkoholyse des so gebildeten Säurechlorids sollte dann zum Ester führen (siehe Seite 59, Weg A).

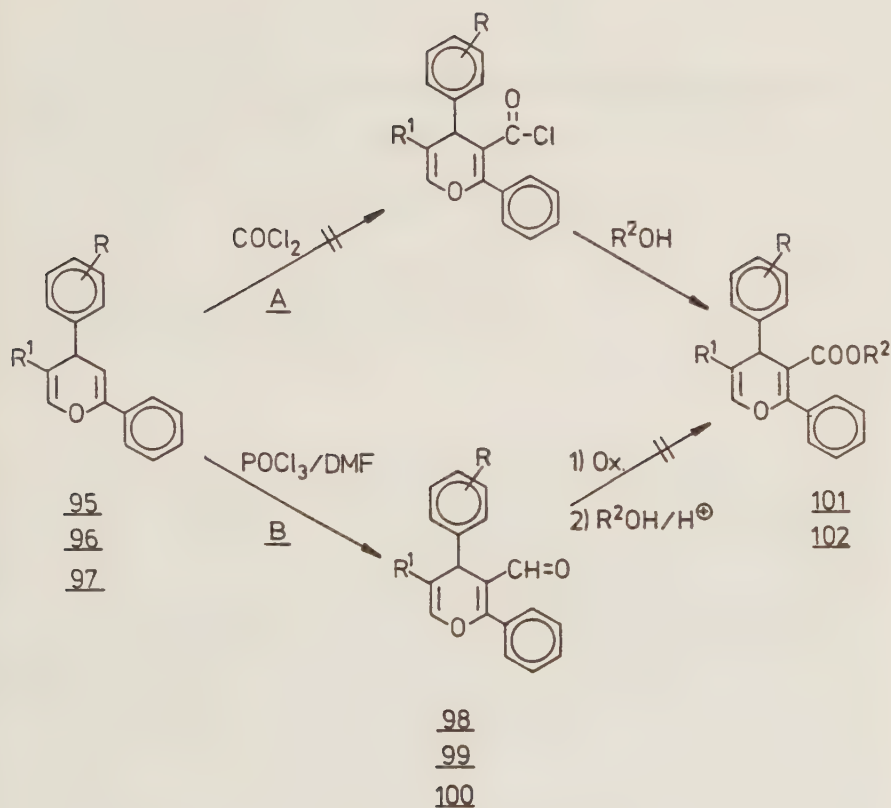
Solche Reaktionen sind bei Enolethern beschrieben worden⁴⁴⁾.

Ich erhielt jedoch bei Umsetzungen der Verbindungen 87 und 88 mit einer Lösung von Phosgen in Toluol unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nur teerartige Zersetzungsprodukte.

Deshalb versuchte ich durch eine Vilsmeier-Reaktion⁴⁵⁾ eine Aldehydgruppe in die gewünscht Position einzuführen, die dann nach Oxidation und Veresterung den gewünschten 4H-Pyran-3-carbonsäureester liefern sollte (Weg B).

Dazu setzte ich die Pyrane 95, 96 und 97 mit POCl₃ in DMF um.

Nach hydrolytischer Aufarbeitung konnte ich die 4H-pyran-3-carb-



	R	R ¹	R ²
<u>95</u>	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	—
<u>98</u>	"	"	—
<u>96</u>	m-NO ₂	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	—
<u>99</u>	"	"	—
<u>97</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	—
<u>100</u>	"	"	—
<u>101</u>	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	C ₂ H ₅
<u>102</u>	m-NO ₂	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	C ₂ H ₅

aldehyde in Ausbeuten zwischen 50 und 70% isolieren.

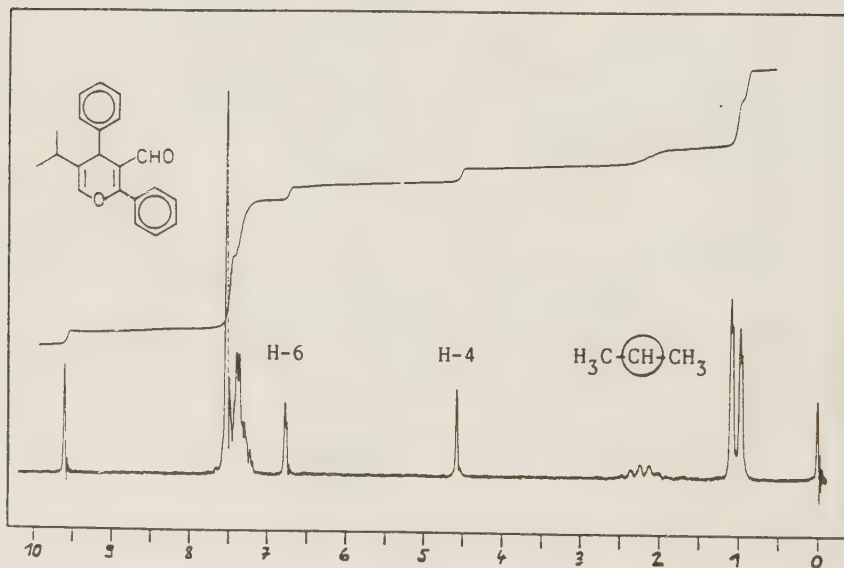


Abb. 13: ^1H -NMR-Spektrum von 98 (CDCl_3).

Das ^1H -NMR-Spektrum bestätigt den angenommenen Reaktionsverlauf. Das Aldehydsignal erscheint als Singulett bei 9.6 ppm; gleichzeitig ist das Signal des C-3 Protons der Ausgangsverbindung 95 bei 5.45 ppm verschwunden.

Das Fehlen des vicinalen Kopplungspartners läßt das Signal des C-4 Protons als Singulett bei 4.56 ppm erscheinen.

Das Signal des C-6 Protons liegt bei 6.77 ppm; seine Lage ist im Vergleich zu 95 (6.63 ppm) kaum verändert.

Das IR-Spektrum von 98 zeigt eine Enoletherdoppelbindungsbande bei 1605 cm^{-1} . Die Aldehydcarbonylbande und die zweite Doppelbindungsbande überlagern sich und ergeben eine verbreiterte Absorption bei 1660 cm^{-1} .

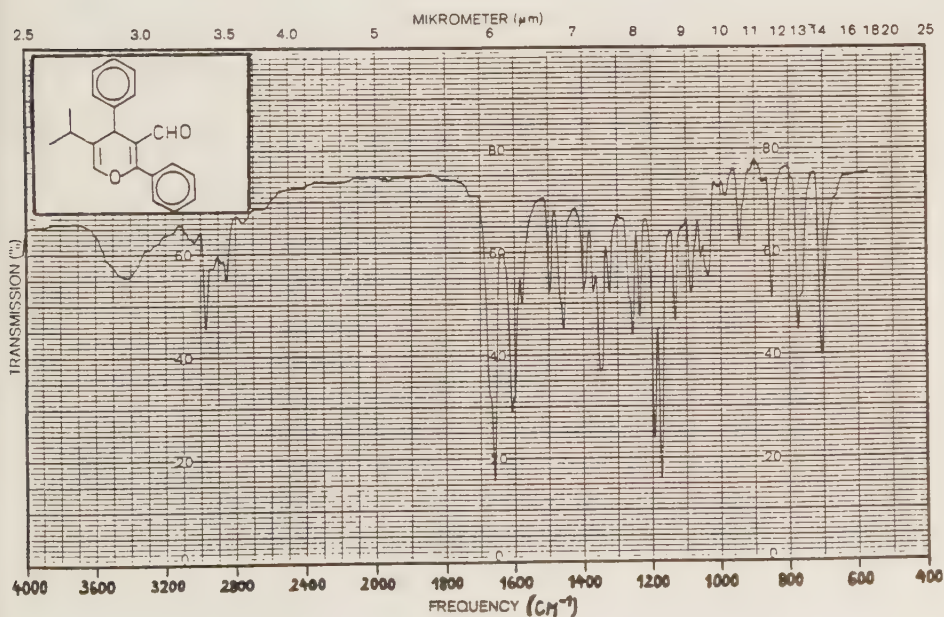
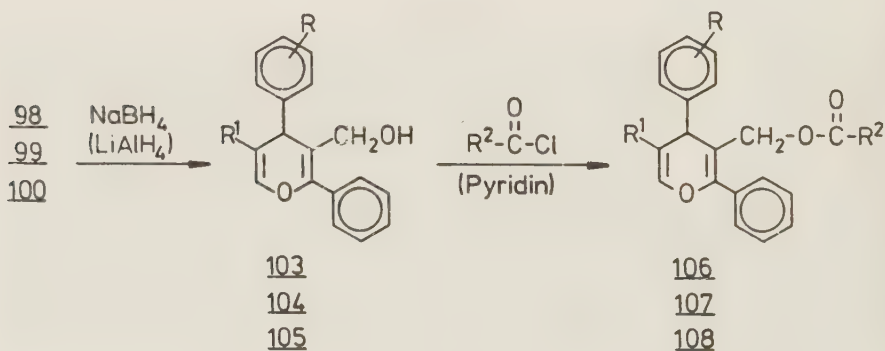


Abb. 14: IR-Spektrum von 98 (KBr).

8. Reaktionen der 4-Aryl-4H-pyran-3-carbaldehyde mit Nucleophilen

8.1 Reaktion mit komplexen Hydriden

Die Aldehyde 98-100 ließen sich mit komplexen Metallhydriden in guten Ausbeuten zu den primären Alkoholen 103-105 reduzieren.



	R	R ¹	R ²
<u>103</u>	H	CH(CH ₃) ₂	—
<u>104</u>	m-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	—
<u>105</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	—
<u>106</u>	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
<u>107</u>	m-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
<u>108</u>	m-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	p-NO ₂ C ₆ H ₄

Um Reaktionen an der Nitrogruppe zu vermeiden, verwendete ich bei 99 und 100 NaBH_4 als Reduktionsmittel; bei 98 setzte ich LiAlH_4 ein.

Die entstandenen Alkohole lassen sich durch ihre ^1H -NMR-Spektren zweifelsfrei identifizieren, wie das am Beispiel des Spektrums von 103 gezeigt werden soll:

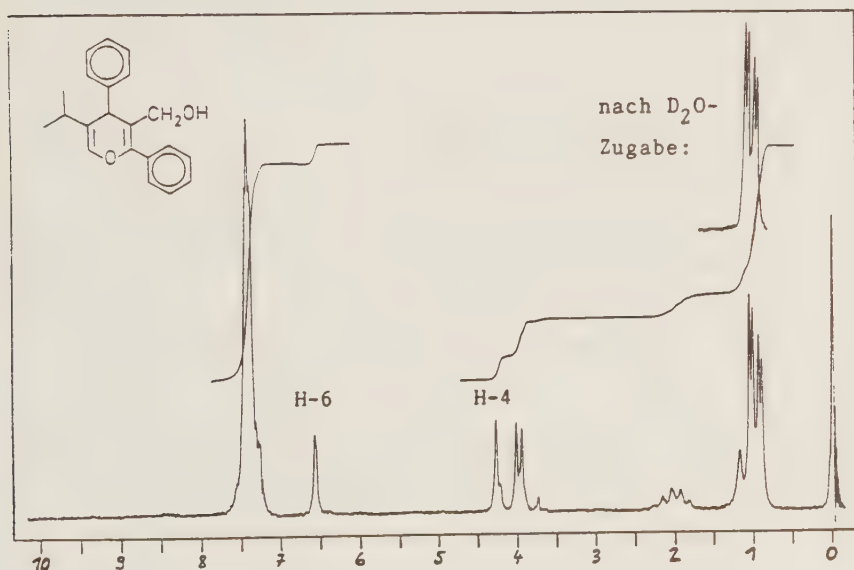


Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum von 103 (CDCl_3).

Die Aldehydresonanz der Ausgangsverbindung 95 ist verschwunden; statt dessen kann man jetzt ein CH_2 -Signal bei 4.01 ppm (AB-System) und ein OH-Signal als verbreitertes Singulett zwischen 1.0 und 1.4 ppm erkennen. Die Lage der übrigen Signale hat sich im Vergleich zu 95 kaum verändert.

Im IR-Spektrum von 103 kann man eine breite OH-Absorptionsbande von 3600 cm^{-1} bis 3200 cm^{-1} beobachten. Die beiden Enoletherdoppelbindungen sind als relativ schwache Banden bei 1695 cm^{-1} zu erkennen.

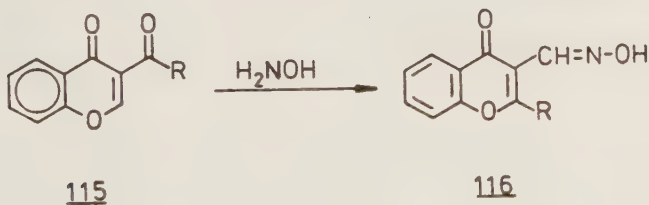
Umsetzung mit Säurechloriden:

Zur weiteren Charakterisierung habe ich die Alkohole 103 und 104 mit Säurechloriden in Pyridin zu den entsprechenden Estern umgesetzt. 106 ließ sich als farblose, kristalline Substanz isolieren. 107 fiel als viskoses Öl an, das säulenchromatographisch gereinigt wurde. Allerdings konnte selbst durch längeres Evakuieren an der Ölpumpe das Lösungsmittel nicht quantitativ entfernt werden; die Elementaranalysen entsprechen deshalb nicht dem Standard. Ein kristallines Derivat von 104 konnte man durch Umsetzen mit p-Nitrobenzoylchlorid erhalten; dessen Analysen und spektroskopischen Daten stimmen mit der angegebenen Struktur 108 gut überein.

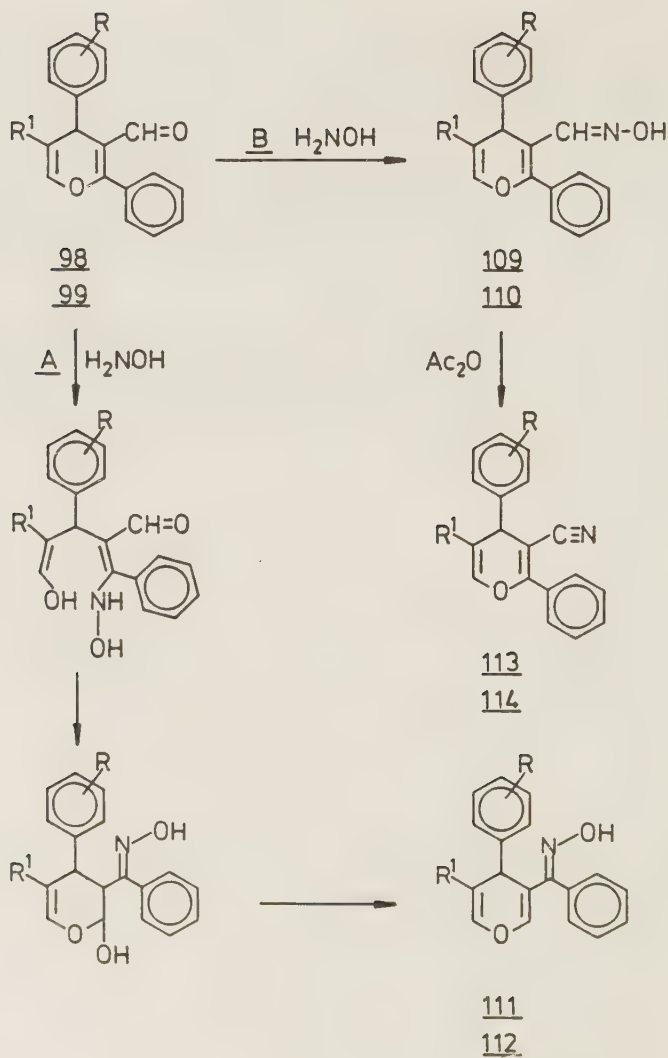
8.2 Umsetzung mit Hydroxylamin

Die Darstellung der Oxime gelang durch Erhitzen der Aldehyde 98 und 99 in einer wasserfreien ethanolischen Hydroxylaminlösung. Denkbar sind die Reaktionswege A und B (siehe Schema Seite 66):

Weg A entsprechend setzen sich in 2-Stellung unsubstituierte 3-Acylchromone 115 um, die mit Hydroxylamin nicht Ketoxime sondern Aldoxime 116 bilden, wobei der Rest R jetzt in Position 2 des Pyranrings sitzt⁴⁶⁾.



Daß bei der Umsetzung von 98 und 99 tatsächlich das Oxim entstanden war, geht aus den spektroskopischen Daten hervor.



R=H, $\text{R}^1=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$: 98, 109, 111, 113

R=m-NO₂, $\text{R}^1=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$: 99, 110, 112, 114

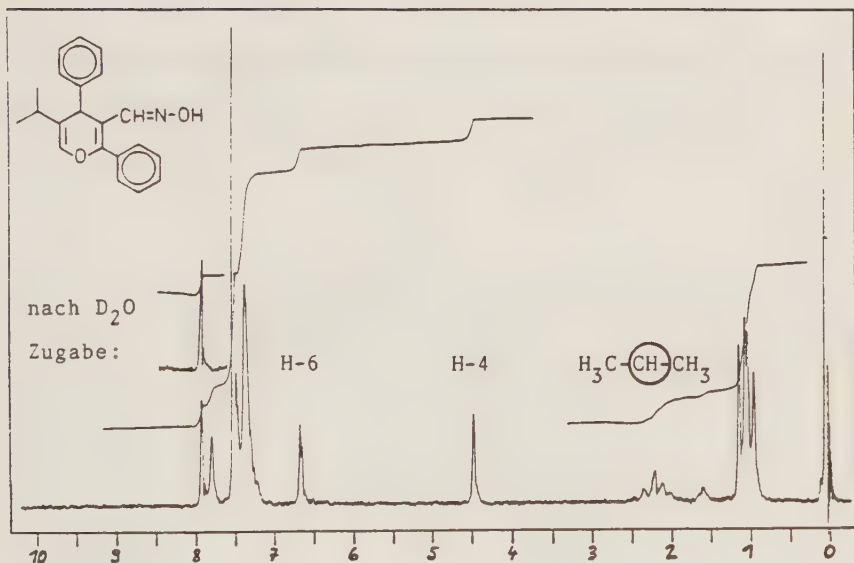


Abb 16: ¹H-NMR-Spektrum von 109 (CDCl₃).

Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt bei 109 im aliphatischen, olefinischen und aromatischen Absorptionsbereich von 0 bis 7.7 ppm das von der Ausgangsverbindung 98 her vertraute Bild (siehe Abb. 15).

Bei 7.76 ppm und bei 7.88 ppm treten zwei neue Signale auf. Das erste ist ein verbreitertes Singulett, das bei D₂O-Zugabe verschwindet und demzufolge das Hydroxylproton des Oxims repräsentiert.

Das zweite ist ebenfalls ein Singulett und dem Proton am Kohlenstoff der C=N Doppelbindung zuzuordnen.

Das Aldehydsignal der Ausgangsverbindung 98 bei 9.6 ppm ist verschwunden.

Auch das IR-Spektrum von 109 paßt gut zur Oximstruktur. Von 3700 cm^{-1} bis 3100 cm^{-1} kann man eine breite OH-Absorptionsbande erkennen. Die beiden Enoletherdoppelbindungen erscheinen bei 1680 cm^{-1} und 1620 cm^{-1} .

Dem Schema auf Seite 66 zufolge würde Weg A zu einem Ketoxim 111 bzw. 112, Weg B zu einem Aldoxim 109 bzw. 110 führen, wobei eine Unterscheidung mit spektroskopischen Methoden nicht ohne weiteres möglich ist.

Im ^1H -NMR-Spektrum wären die chemischen Verschiebungen des C-2 Protons von z. B. 111 und des Oximkohlenstoffprotons von 109 in ähnlichen Bereichen zu finden (ca. 6-8 ppm) und auch im ^{13}C -NMR-Spektrum sollten die chemischen Verschiebungen des C-2 in 111 und des Oximkohlenstoffs im Aldoxim 109 ähnlich sein.

Zudem sind für beide Kohlenstoffatome identische Kopplungsmuster zu erwarten. Gleiches gilt auch für C-2 von 109 und den Oximkohlenstoff von 111.

Die Darstellung eines Nitrils 113 jedoch ist nur beim Aldoxim 109 möglich. Deshalb erhitzte ich die Oxime 109 und 110 in Acetanhydrid und erhielt tatsächlich die Nitrile 113 und 114.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 113 erkennt man im Bereich von 0 bis 7 ppm keine wesentlichen Veränderungen gegenüber der Ausgangsverbindung 109. Das Kopplungsmuster der aromatischen Protonen hat sich allerdings verändert. Außerdem sind jetzt die beiden Signale der

OH-Absorption (7.76 ppm) und des Oximkohlenstoffprotons (7.88 ppm)
 - bedingt durch die erfolgte Wasserabspaltung - verschwunden.

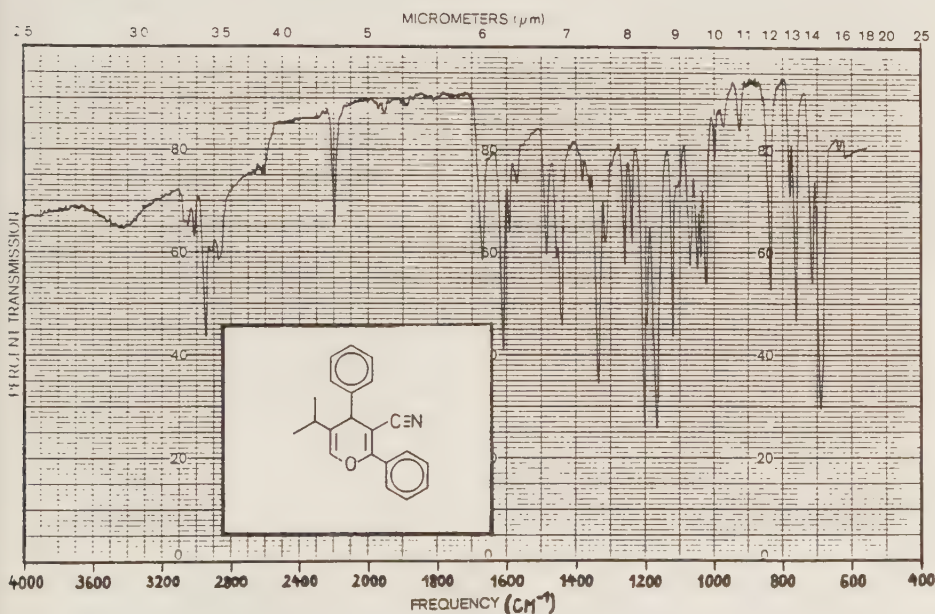
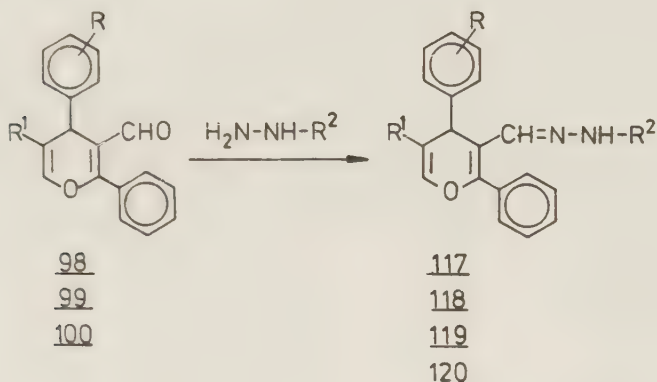


Abb. 17: IR-Spektrum von 113 (KBr).

Auch das IR-Spektrum bestätigt die Nitrilstruktur. Die breite Oxim-OH-Bande fehlt, dafür tritt bei 2200 cm^{-1} eine Nitrilbande auf; die beiden C=C Doppelbindungen sind als relativ intensive Banden bei 1680 cm^{-1} und 1620 cm^{-1} zu erkennen.

8.3 Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und Semicarbazid

Bei Umsetzungen von 98-100 mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin bzw. Semicarbazid entstanden die entsprechenden Hydrazone 117-119 bzw. das Semicarbazon 120.

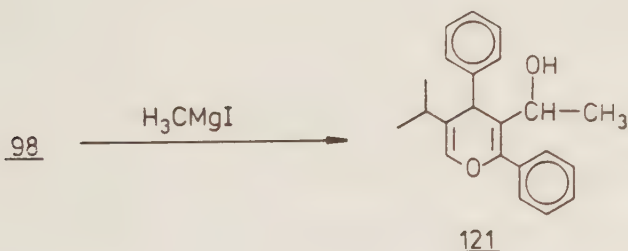


	R	R ¹	R ²
<u>117</u>	H	CH(CH ₃) ₂	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃
<u>118</u>	m-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃
<u>119</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃
<u>120</u>	H	CH(CH ₃) ₂	CONH ₂

Die Elementaranalysen und die spektroskopischen Daten stehen mit den angegebenen Strukturen im Einklang.

S.4 Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid

Schließlich untersuchte ich noch die Reaktion des Aldehyds 98 mit einem C-nucleophilen Reagenz, nämlich der Grignardverbindung CH_3MgI . Dabei konnte ich wie erwartet den sekundären Alkohol 121 isolieren.



Im ^1H -NMR-Spektrum von 121 erkennt man - neben zwei Dubletts bei 1.0 ppm und 1.07 ppm ($J=7\text{Hz}$) für die beiden Methylgruppen des Isopropylrestes am C-5 - ein Dublett bei 1.34 ppm ($J=6\text{Hz}$), das der Methylgruppe des sekundären Alkohols zuzuordnen ist. Die Integration dieser Signale zeigt aber, daß darunter noch das OH-Signal steckt, das nach D_2O -Zugabe verschwindet. Das CH-Signal des sekundären Alkohols erscheint als Quartett bei 4.65 ppm ($J=6\text{Hz}$).

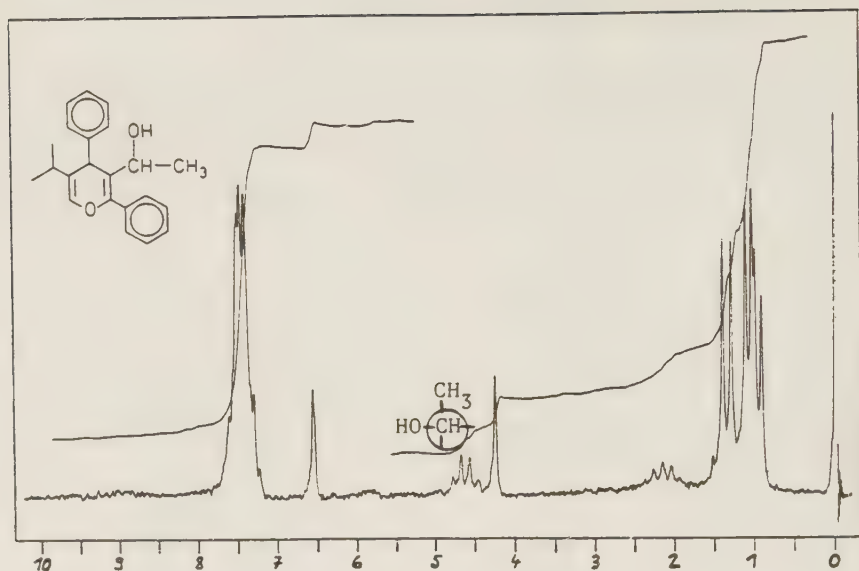


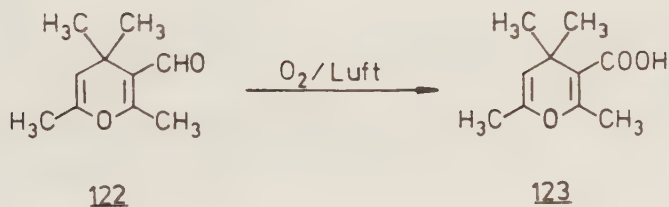
Abb. 18: ¹H-NMR-Spektrum von 121 (CDCl₃).

9. Versuche zur Darstellung der 4-Aryl-4H-pyran-3-carbonsäuren

Dem auf Seite 59 angegebenen Schema entsprechend versuchte ich nun, die Aldehyde durch Oxidation in Carbonsäuren überzuführen.

Wolinsky und Hauer fanden, daß die Carbonsäure 123 in guten Aus-

beuten durch Aufbewahren des Aldehyds 122 unter Lufteinfluß entsteht⁴⁷⁾.



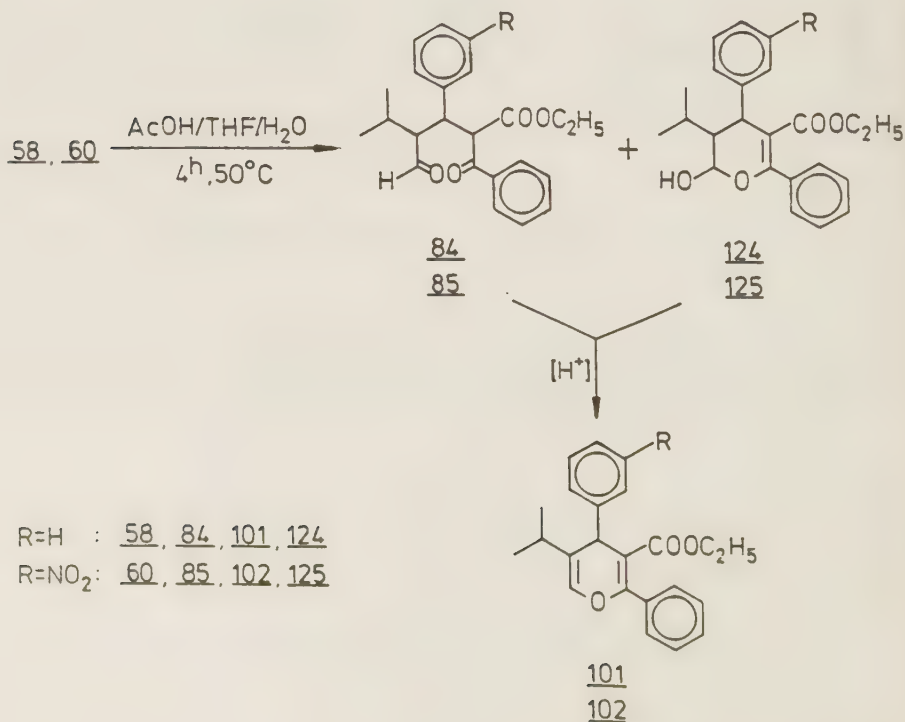
Diese Reaktion konnte ich bei meinen Verbindungen nicht beobachten. 98, 99 und 100 lassen sich bei Raumtemperatur ohne Veränderung an der Luft aufbewahren.

Auch Oxidationsversuche mit Silberoxid⁴⁸⁾ oder N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff⁴⁹⁾ schlugen fehl. In keinem Fall ließ sich eine Carbonsäure isolieren; die DC-Kontrolle zeigte stets nur Ausgangsmaterial an.

Ahnlich stabil verhielten sich die Nitrile 113 und 114, die sich weder unter sauren noch unter alkalischen Bedingungen zu den entsprechenden Carbonsäuren hydrolysieren ließen.

10. Hydrolyse von 58 und 60 unter Erhalt der Carbonsäureester-
gruppe

Da die Versuche zur Einführung eines Esters in Position 3 der 4H-Pyrane erfolglos waren, suchte ich nach Hydrolysebedingungen, die ausschließlich zur Spaltung des N,O-Acetals führen und so die Isolierung der Benzoylessigesterderivate 84 und 85 ermöglichen sollten.



Geplant war dann, 84 und 85 unter Wasserabspaltung zu den gewünschten 4H-pyran-3-carbonsäureethylestern 101 und 102 zu cyclisieren.

Die Reaktionsfähigkeit von Di- und Tetrahydropyranen ist vielfach untersucht worden⁵⁰⁾, vor allem deshalb, weil sich der Tetrahydropyranylrest als Schutzgruppe für Alkohole, Phenole und auch Carbonsäuren eignet. Dabei beschriebene Methoden zur Acetalspaltung wandte ich bei 58 und 60 an, indem ich die Dihydropyrane in einem Gemisch aus Eisessig, THF und Wasser (4:2:1) unter Rühren auf 50°C erwärmte⁵¹⁾. Eine CO₂-Entwicklung konnte während der gesamten Reaktionsdauer (ca. 4h) nicht beobachtet werden. Tatsächlich blieb unter diesen Bedingungen der Ethylester intakt, und ich konnte 84 und 85 isolieren.

Wie das Kopplungsmuster des Aldehydsignals in den ¹H-NMR-Spektren der zähflüssigen Hydrolysate von 58 und 60 (im folgenden mit R 58 und R 60 bezeichnet) zeigt, waren bei der Hydrolyse Diastereomeren-gemische entstanden*.

*Das aus 58 erhaltene Roh- Hydrolysat R 58 zeigt für das Aldehydproton je ein Dublett bei 9.86 und 9.75 ppm (J=5Hz); das aus 60 erhaltene Roh- Hydrolysat R 60 zeigt je ein Dublett bei 9.85 ppm und 9.80 ppm (J=4Hz).

Auch andere Signale erscheinen doppelt.

Es gelang mir, aus R 58 ein Diastereomer rein zu isolieren.

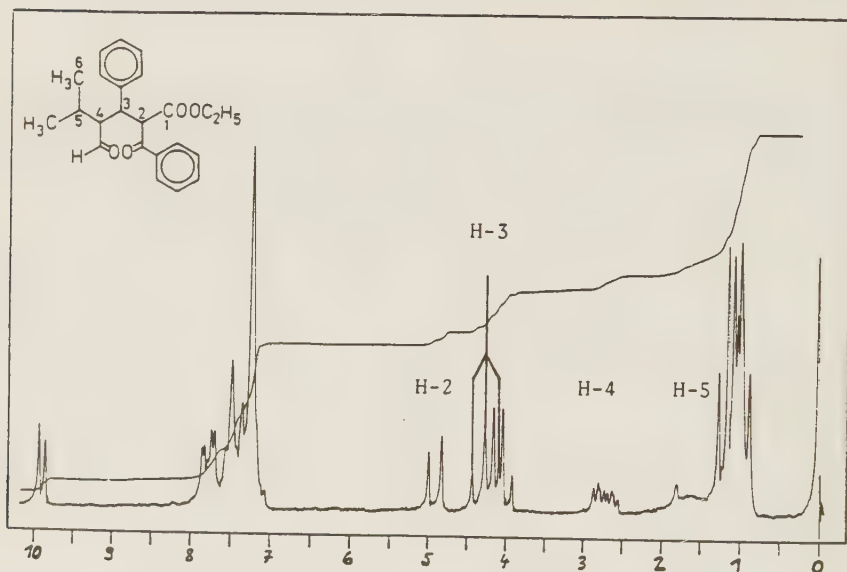


Abb. 19: ¹H-NMR-Spektrum eines reinen Isomers von 84 (CDCl₃).

Im ¹H-NMR-Spektrum dieses Isomers tritt für das Aldehydproton jetzt nur noch ein Dublett bei 9.89 ppm (J=5Hz) auf. Die zehn aromatischen Protonen absorbieren zwischen 7.0 und 8.2 ppm, wobei die beiden Dubletts bei 7.77 und 7.83 ppm (J=7Hz) den beiden orthoständigen Protonen des Benzoylrestes zuzuordnen sind.

H-2 erscheint als Dublett bei 4.87 ppm (J=10Hz). Die Signale von

H-3 und der CH_2 -Gruppe des Ethylesters überlagern sich. H-3 absorbiert bei 4.22 ppm und liefert ein Triplett, wobei dessen mittleres Signal und das bei tiefstem Feld erscheinende Signal des Quartetts der CH_2 -Gruppe (4.08 ppm; $J=7\text{Hz}$) zusammenfallen. Die beiden Methylgruppen des Isopropylrests treten als je ein Dublett bei 1.0 und 0.95 ppm auf ($J=5\text{Hz}$); auch hier überlagern sich zwei Linien, weswegen im Spektrum ein Triplett mit verbreiteter Mittellinie zu beobachten ist.

Das IR-Spektrum mit Banden bei 1720 cm^{-1} (Ester), 1690 cm^{-1} (Aldehyd) und 1670 cm^{-1} (Keton) entspricht den Erwartungen.

Nach der Hydrolyse von 60 konnte ich zwei Produkte isolieren, die im Dünnschichtchromatogramm unterschiedliche R_f -Werte aufweisen.

Während im DC des Roh-Hydrolysates R 60 unter UV-Licht zwei Fluoreszenzlöschungen zu beobachten sind (bei $R_f=0.42$ und 0.37), zeigen die durch Ausfällen mit Diisopropylether erhaltenen Kristallfraktionen 1 und 3 hauptsächlich nur jeweils eine der beiden Löschungen (siehe Abb. 20). Durch Umkristallisieren konnte ich die beiden Reaktionsprodukte rein erhalten.

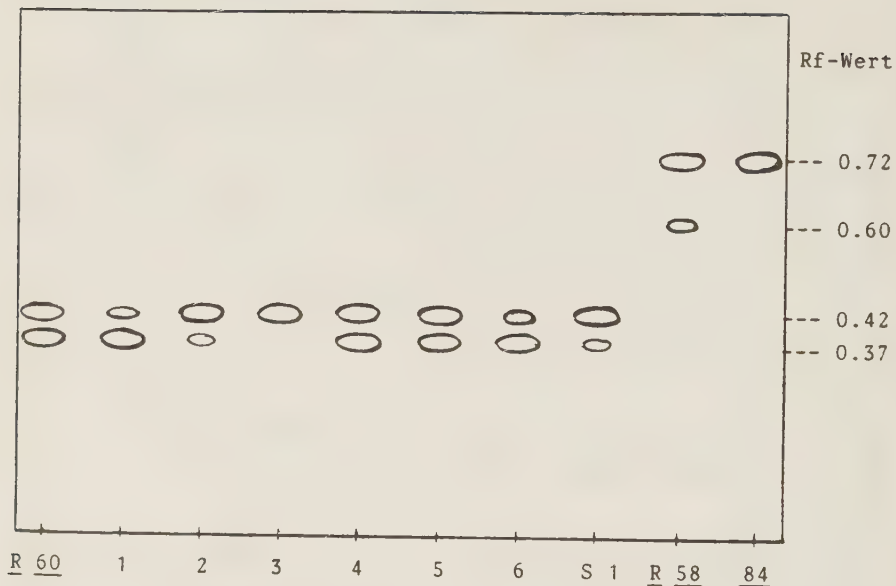


Abb. 20: DC-Übersicht (Laufmittel I).

R 60 : aus 60 erhaltenes, ungereinigtes Hydrolysat

1-6 : aus R 60 erhaltene Kristallfraktionen

S 1 : Schmelze der ersten Kristallfraktion aus R 60

R 58 : aus 58 erhaltenes, ungereinigtes Hydrolysat

84 : aus R 58 rein erhaltenes Diastereomer

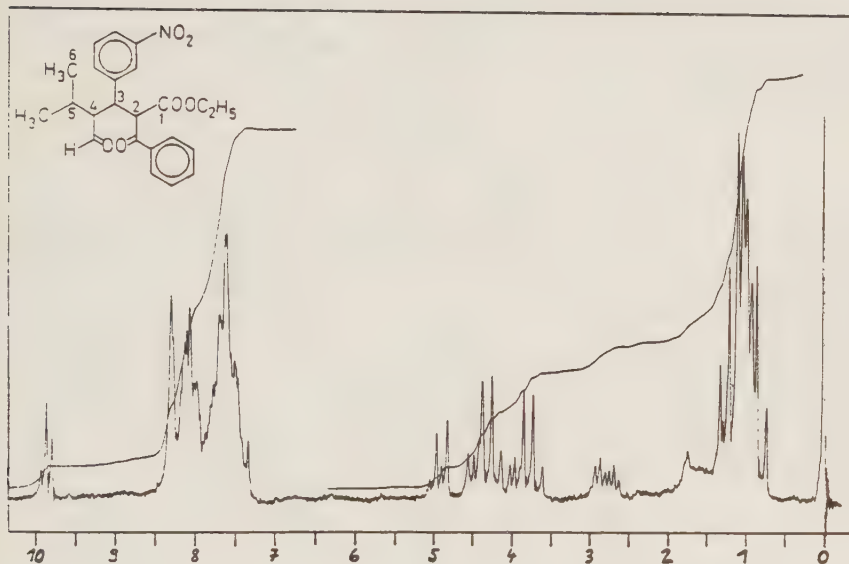


Abb. 21: ^1H -NMR-Spektrum von 85 (CDCl_3).

Das ^1H -NMR-Spektrum der aus R 60 erhaltenen dritten Kristallfraktion mit $R_f=0.42$ zeigt die für 85 zu erwartenden Signale*

Offensichtlich liegt hier ein Diastereomerenmisch vor, da - wie auch schon beim NMR-Spektrum des Roh-Hydrolysates R 60 beschrieben** - einige Signale doppelt auftreten.

*vgl. Spektreninterpretation von 84 auf Seite 76

**siehe Fußnote Seite 75; das NMR-Spektrum von R 60 ist auf Seite 88 abgebildet (Abb. 25)

Das IR-Spektrum von 85 zeigt folgende Banden: 1710 cm^{-1} (Ester), 1700 cm^{-1} (Aldehyd), 1650 cm^{-1} (Keton) und paßt somit gut zur Struktur 85.

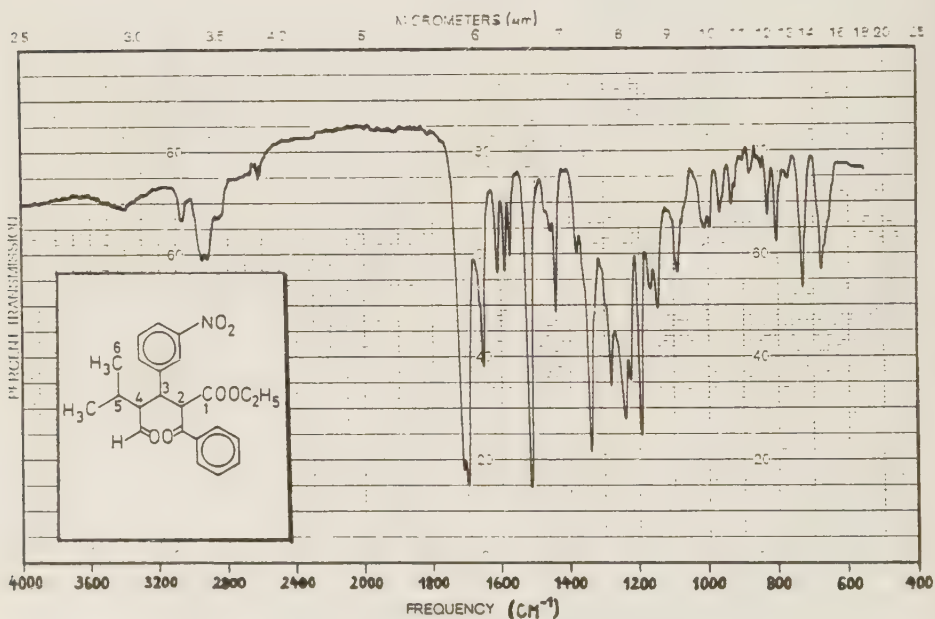
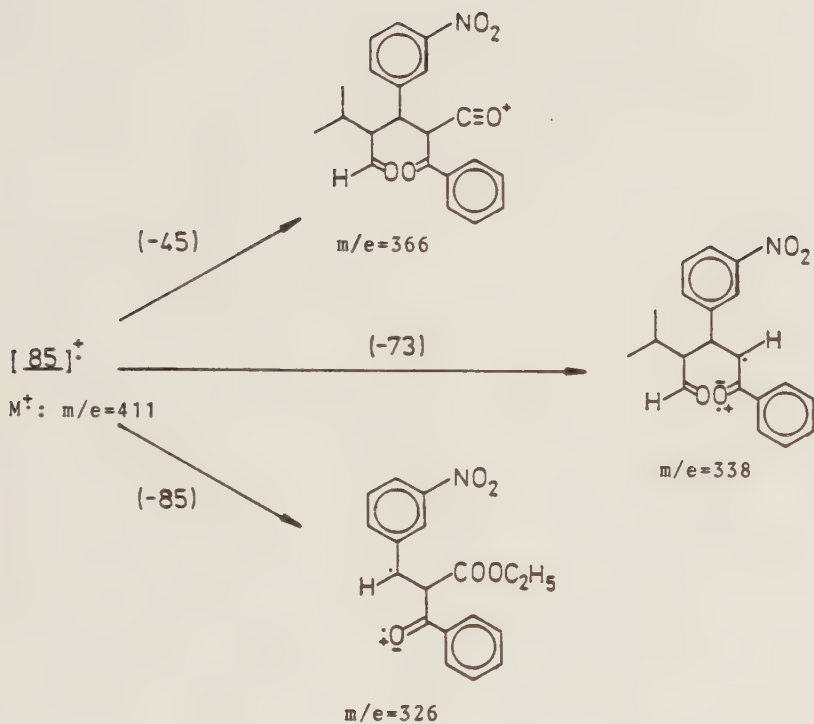
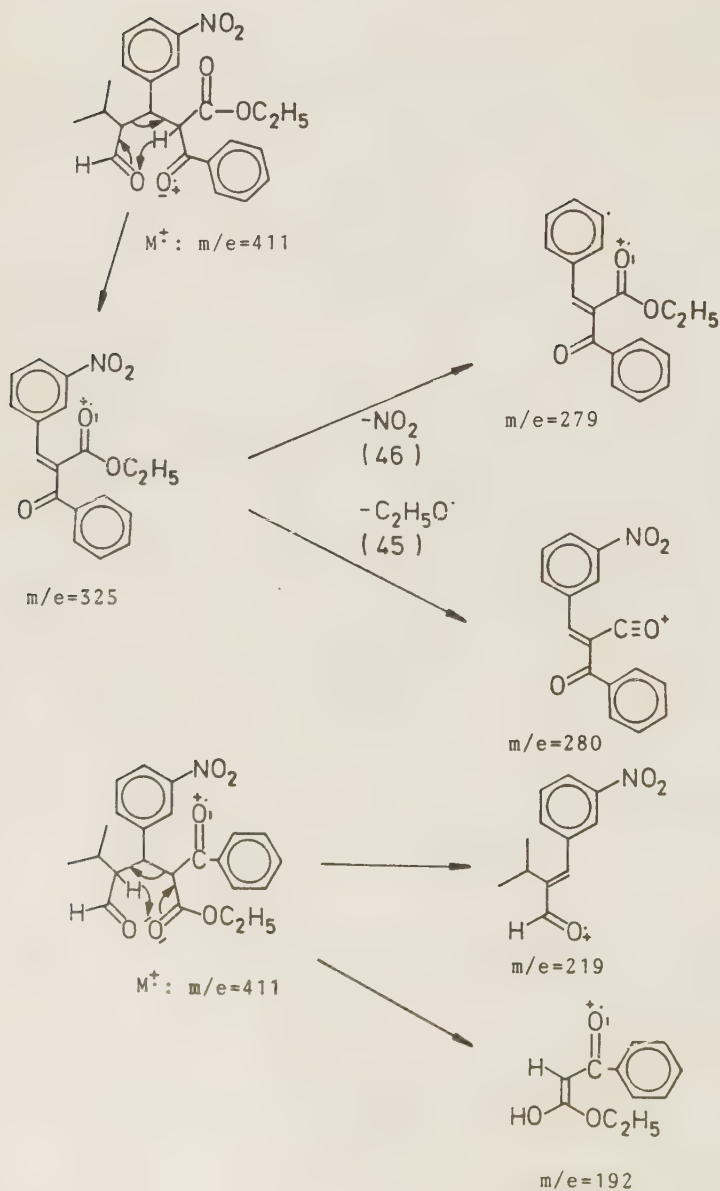


Abb. 22: IR-Spektrum von 85 (KBr).

Im Massenspektrum von 85 werden Bruchstücke registriert, die für folgende Fragmentierungen sprechen:



Bemerkenswert sind außerdem die Bruchstücke $m/e=325$, $m/e=219$ und $m/e=192$, die aus einer McLafferty-Umlagerung stammen:



Das IR-Spektrum der ersten Kristallfraktion ($R_f=0.37$) zeigt ein völlig anderes Bild:
eine deutliche OH-Bande bei 3400 cm^{-1} und im Carbonylbereich eine verbreiterte Bande bei ca. 1660 cm^{-1} .

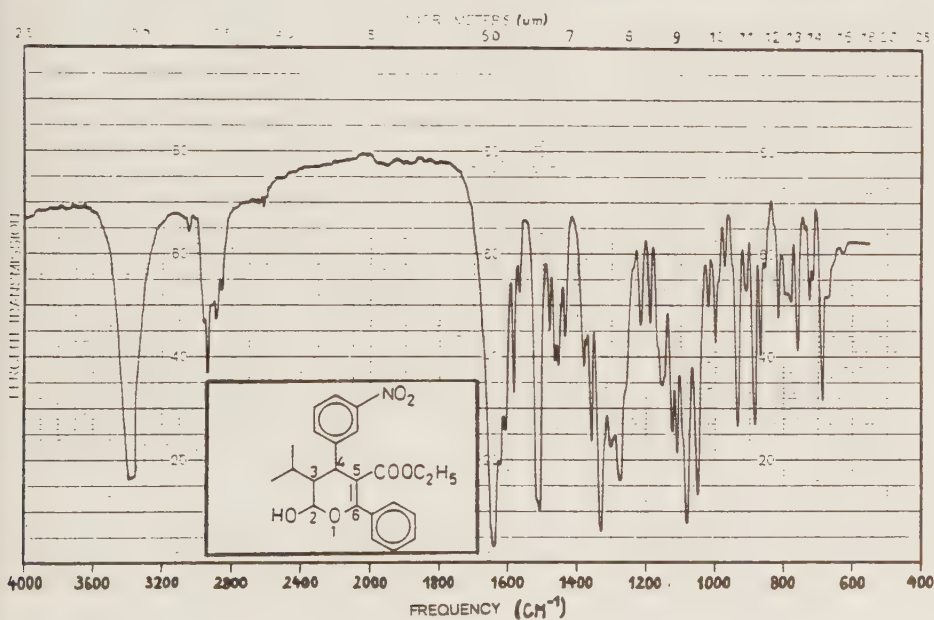


Abb. 23: IR-Spektrum von 125 (erste Kristallfraktion aus R 60)
(KBr).

Auch das ^1H -NMR-Spektrum zeigt im Vergleich mit dem der Verbindung 85 ganz andere Signale.

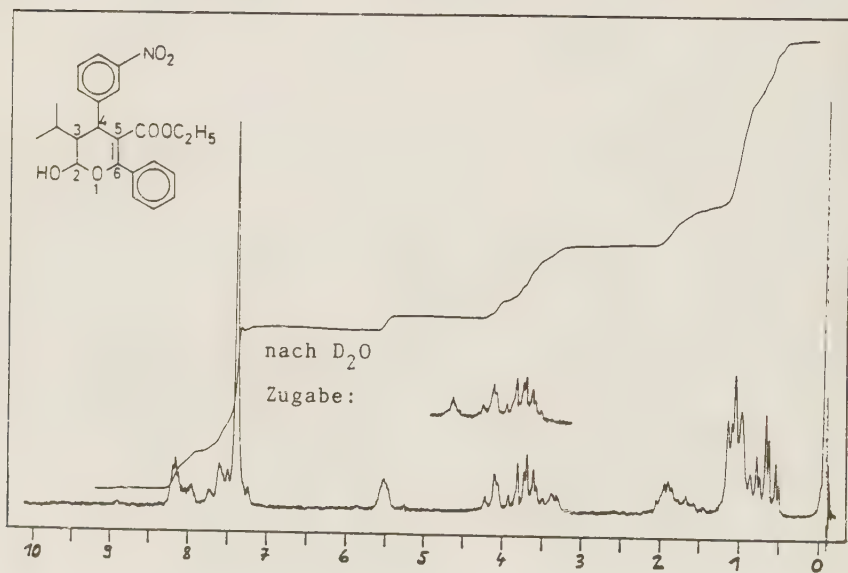
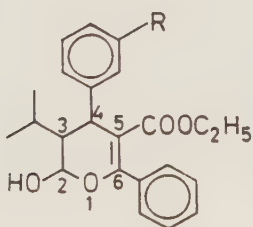


Abb. 24: ^1H -NMR-Spektrum von 125 (erste Kristallfraktion aus R 60) (CDCl_3).

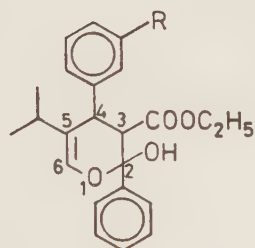
Die Aldehydresonanzen bei 9.82 und 9.88 ppm sind verschwunden, ebenfalls die Signale für H-2 bei 4.86 und 4.95 ppm. Dafür tritt ein neues Signal bei 5.5 ppm mit der Intensität 1 H auf. D_2O -Zugabe bringt eine Intensitätsabnahme der Signale zwischen

3.3 und 4.4 ppm von 4 auf 3 H; die restlichen Signale bleiben dabei unverändert.

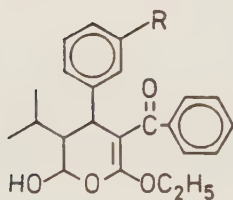
In den Massenspektren von 85 und 125 findet man die gleiche Molekülmasse 411, und auch die Elementaranalysen belegen, daß es sich um isomere Verbindungen mit der Summenformel $C_{23}H_{25}NO_6$ handelt.



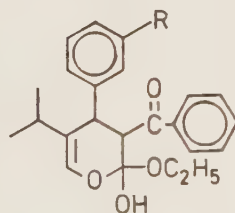
124
125



126
127



128
129



130
131

R=H : 124, 126, 128, 130

R=NO₂: 125, 127, 129, 131

Der DC-Fleck mit dem $R_f=0.37$ stellt offensichtlich ein Strukturisomeres von 85 dar. Dem Fehlen der Aldehydresonanz und dem Auftreten einer OH-Gruppe zufolge sind die auf Seite 85 aufgeführten Strukturisomere diskutierbar.

Für 125 und 129 spricht, daß im ^1H -NMR-Spektrum zwischen 1.4 und 2.3 ppm ein Multiplett mit der Intensität 2 H auftritt, das dem C-3 Proton und der CH-Gruppe des Isopropylrests zugeschrieben werden kann. Bei 127 und 131 sollte in diesem Bereich ein Signal mit der Intensität von nur 1 H auftreten, da das C-3 Proton dieser Isomeren - bedingt durch den benachbarten Akzeptor (Ethylester bei 127, Arylketon bei 131) - bei tieferem Feld absorbieren müßte. Ein Vergleich mit den bei den 2-Alkoxy-3,4-dihydro-2H-pyranen^{21,23,24)} und den bei den 3,4-Dihydro-2-piperidino-2H-pyranen (siehe 51) für das C-3 Proton gefundenen Werten bestätigen die oben für 125 und 129 angeführten Signalinterpretationen.

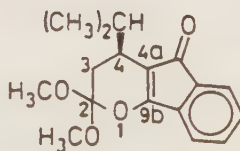
Mit Hilfe des ^{13}C -NMR-Spektrums gelingt schließlich die Zuordnung eines Isomers. Es kann sich dabei nur um 125 handeln, wie ein Vergleich mit den Daten der ^{13}C -NMR-Spektren von 51 und 132²³⁾ zeigt (siehe Tab. 3)

Die Lage der Signale und auch die Spinmultiplizität stimmen beim Vergleich von 125 mit 51 gut überein. 129 kann ausgeschlossen werden, da im ^{13}C -NMR-Spektrum ein Ketocarbonylsignal fehlt.

Tab. 3 Vergleich der ^{13}C -NMR-Verschiebungswerte
von 51, 125 und 132

C	<u>51</u>	<u>125</u>	<u>132</u>
	ppm	ppm	ppm
2	98.3	93.4/95.3	117
3	38.6	39.7/39.9	26.2
4	49.6	49.4/50.4	34.5
5	105.8	106.0/107.1	111.0**
6	164.2*	159.8/159.9	171.8***
C=O	167.9*	167.3/168.1	192.8

125 liegt als Diastereomerengemisch vor; deshalb treten im ^{13}C -NMR-Spektrum die Signale doppelt auf.



132

*Werte eventuell vertauscht

**die Angabe bezieht sich auf das C4a-Atom

***die Angabe bezieht sich auf das C9b-Atom

Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß 125 durch Erhitzen über den Schmelzpunkt beinahe vollständig wieder in 85 übergeführt wurde, wie man mit DC und ^1H -NMR-Spektren zeigen konnte. Das nach dem Schmelzen von 125 aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum zeigt jetzt wieder die für 85 charakteristischen Signale.

Die ^1H -NMR-Spektren der ungereinigten Hydrolysate R 58 und R 60 zeigen jeweils bei 5.5 ppm ein verbreitertes Signal von geringer Intensität.

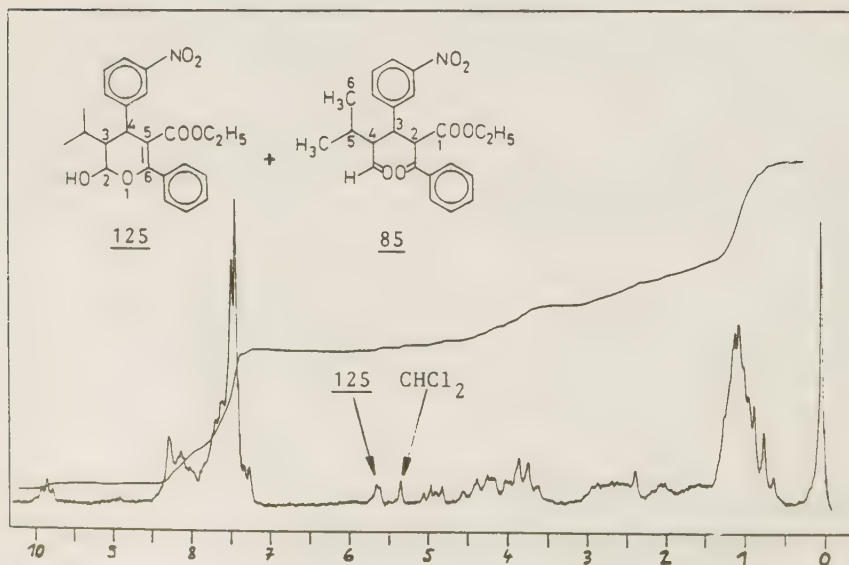


Abb. 25: ^1H -NMR-Spektrum von R 60 (CDCl_3).

Bei R 60 dürfte dieses Signal von 125 stammen.

Aus R 58 konnte ein entsprechendes Produkt 124 nicht isoliert werden. Der Fleck bei $R_f=0.72$ im DC von R 58 (siehe Seite 78) repräsentiert das aus R 58 rein erhaltene Diastereomer von 84, dessen Aldehydsignal bei 9.89 ppm liegt (siehe Abb. 19). Das Diastereomer mit dem Aldehydsignal bei 9.75 ppm (siehe Fußnote Seite 75) konnte nicht rein erhalten werden.

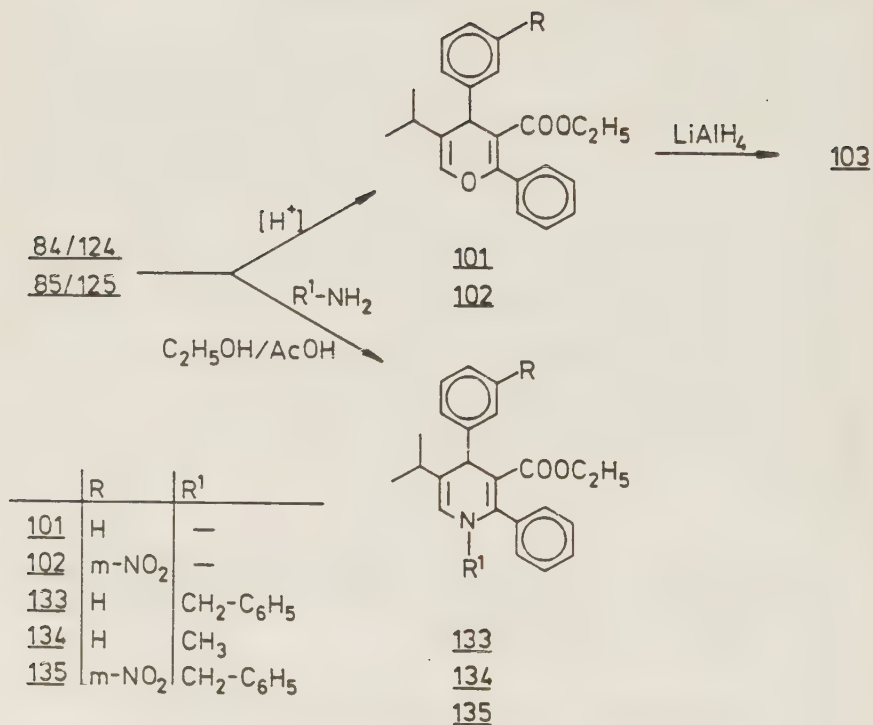
Daher kann ich in diesem Fall den DC-Fleck mit dem $R_f=0.60$ mangels Vergleichsmöglichkeit nicht eindeutig dem anderen Diastereomer oder der strukturisomeren Verbindung 124 zuordnen.

11. Darstellung der 4-Aryl-4H-pyran-3-carbonsäureester und der 4-Aryl-1,4-dihydropyridine

11.1 Darstellung der 4-Aryl-4H-pyran-3-carbonsäureester

Die Darstellung der 4H-Pyran-3-carbonsäureester 101 und 102 ist sowohl aus den offenkettigen Verbindungen 84 bzw. 85 als auch aus den Halbacetalen 124 bzw. 125 möglich.

Ich erhitzte deshalb die Rohprodukte R 58 und R 60 in absol. Benzol mit p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider. Die DC-Kontrolle zeigte, daß jeweils beide Flecke der Rohprodukte verschwinden und jeweils das 4H-Pyranderivat als neuer Fleck erscheint.



Das ¹H-NMR-Spektrum von **101** zeigt die entsprechenden Signale. Charakteristisch sind die beiden Singulettts bei 6.6 und 4.5 ppm für das Vinyl- bzw. das benzyliche C-4 Proton (vgl. 98, Abb. 13).

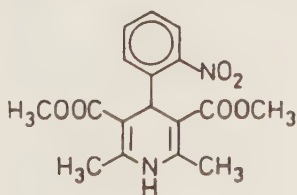
Im IR-Spektrum von **101** kann man eine Bande bei 1680 cm⁻¹ (Ester, C=C Doppelbindung) und bei 1615 cm⁻¹ (C=C Doppelbindung) beobachten.

Reduktion mit LiAlH_4 lieferte den bereits aus 98 hergestellten Alkohol 103.

11.2 Darstellung der 4-Aryl-1,4-dihydropyridine

Der Austausch des Sauerstoffatoms im 4H-Pyranring durch eine NH-Gruppe liefert die 4-Aryl-1,4-dihydropyridine 133-135.

Verbindungen dieses Typs werden als sogenannte Calciumantagonisten in der Therapie des Bluthochdrucks eingesetzt. Der bekannteste Vertreter dieser Verbindungsklasse ist das Nifedipin (136), das in der Bundesrepublik Deutschland unter dem Namen Adalat im Handel ist⁵²⁾.



136

Durch Erhitzen der Produktgemische* 84/124 bzw. 85/125 mit primären Aminen in Ethanol/Eisessig erhielt ich die 4-Aryl-1,4-dihydropyridine 133, 134 und 135 in guter Ausbeute.

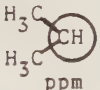
Die ^1H -NMR-Spektren der dargestellten Dihydropyridine sind denen von 101 und 102 sehr ähnlich - abgesehen vom Signal der $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ -Gruppe bei 133 und 135 (einem aus zwei Dubletts bestehendem AB-System) und dem CH_3 -Signal bei 134.

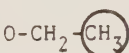
In Tab. 4 sind die wichtigsten NMR-Daten der 4H-Pyrancarbonsäure-ester und der 1,4-Dihydropyridine zusammengestellt.

Im IR-Spektrum sind bei 135 zwei Banden bei 1660 cm^{-1} (Ester) und bei 1645 cm^{-1} (C=C Doppelbindung) zu erkennen.

*Auch die Umsetzung von 125 mit primären Aminen liefert die Dihydropyridine; deshalb kann man bei der Darstellung die ungereinigten Hydrolysate R 58 und R 60 einsetzen.

Tab. 4: Übersicht der ^1H -NMR-Daten der 4-Aryl-4H-pyrane und 4-Aryl-1,4-dihydropyridine.

	H-6 ppm	 ppm	H-4 ppm	 ppm
<u>101</u>	6.6	1.7 -2.5	4.5	3.83
<u>102</u>	6.66	1.7 -2.46	4.6	3.87
<u>133</u>	6.1	1.66-2.56	4.73	3.77
<u>134</u>	6.12	1.8 -2.6	4.77	3.8
<u>135</u>	6.23	1.8 -2.6	4.93	3.80

	 ppm	 ppm	 ppm	 ppm
<u>101</u>	0.83	1.0 /0.97	-----	---
<u>102</u>	0.87	1.04/1.0	-----	---
<u>133</u>	0.75	1.0 /0.94	4.42/4.17	---
<u>134</u>	0.8	1.03/1.1	-----	2.85
<u>135</u>	0.77	1.03/0.97	4.50/4.22	---

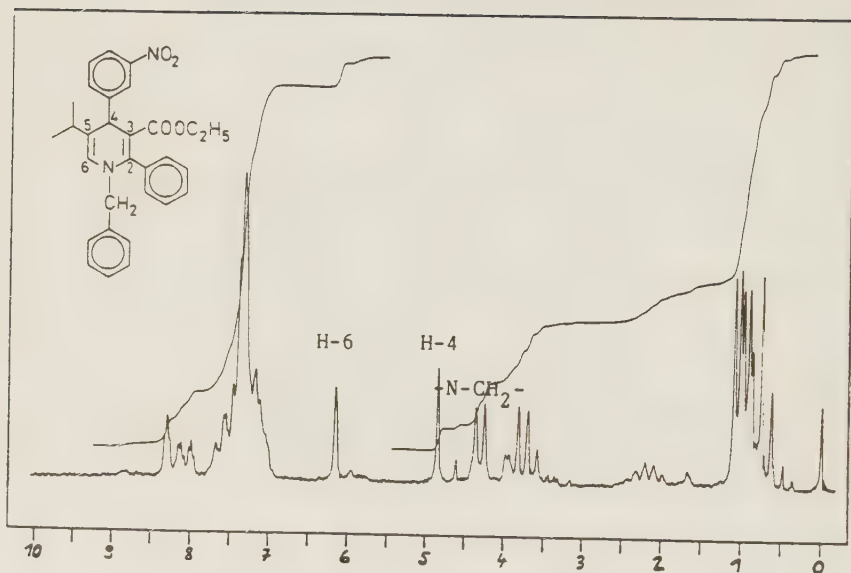
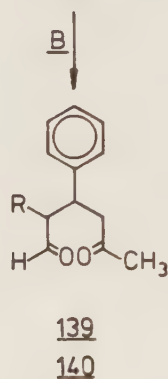
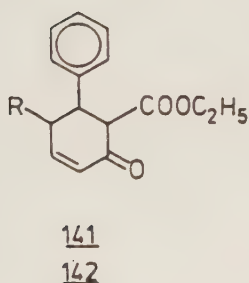
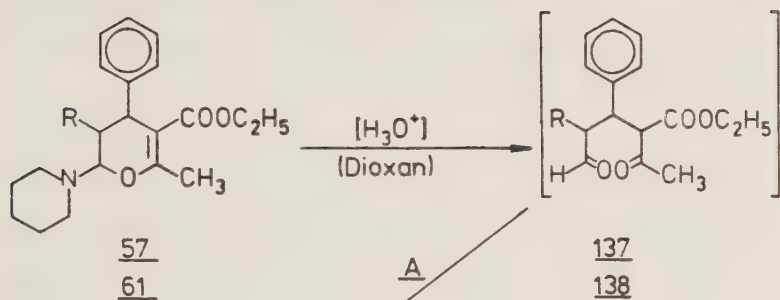


Abb. 26: ^1H -NMR-Spektrum von **135** (CDCl_3).

12. Hydrolyse von 57, 61 und 79

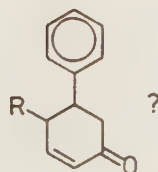
12.1 Hydrolyse von 57 und 61

Bei längerem rückfließendem Erhitzen von **57** und **61** mit Salzsäure in Dioxan entstand CO_2 . Denkbar ist, daß dabei - wie schon bei der Hydrolyse von **58**, **60** und **63** beschrieben - das N,O-Acetal zum Acetessigesterderivat **137** bzw. **138** gespalten wird. Der Ester wird



$\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$: 57, 137, 139, 141
 $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$: 61, 138, 140, 142

Folgeprodukte



dann verseift und die so entstandene Carbonsäure decarboxyliert, was zum δ -Ketoaldehyd 139 bzw. 140 (und eventuellen Folgeprodukten) führen würde (Weg B).

Nach 16-stündigem Erhitzen von 57 bzw. 61 war unter den angegebenen Bedingungen eine CO_2 -Entwicklung nicht mehr zu beobachten. Im DC der öligen Hydrolysate waren mehrere Reaktionsprodukte zu erkennen. Mir gelang in beiden Fällen die Isolierung eines farblosen Feststoffs, dessen spektroskopische Daten allerdings deutlich

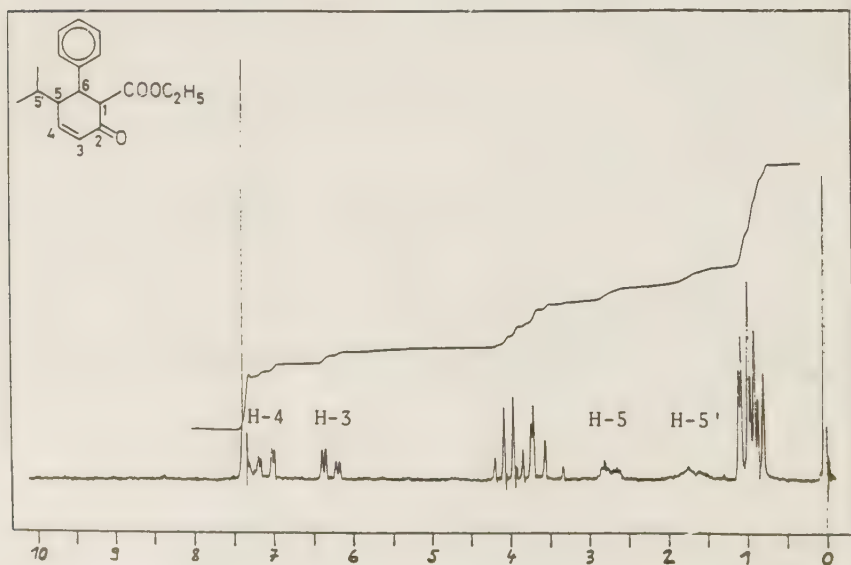


Abb. 27: ^1H -NMR-Spektrum von 141 (CDCl_3)

einen Ethylester erkennen lassen.

Das ^1H -NMR-Spektrum des aus 57 erhaltenen Produkts (Abb. 27) zeigt die Signale des Ethylesters bei 4.0 ppm (q, $J=7\text{Hz}$, 2H) und bei 1.0 ppm (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). Weiterhin kann man die beiden Methylgruppen des Isopropylrests (Dubletts bei 0.86 bzw. 1.03 ppm) erkennen. Die beiden Doppeldubletts bei 7.1 und 6.3 ppm repräsentieren je ein olefinisches Proton.

Die Bildung eines Olefins läßt sich erklären, wenn man berücksichtigt, daß es sich bei 137 und 138 um enolisierbare Methylketone handelt. Solche Verbindungen können in einer Aldolkondensation in Cyclohexenonderivate übergehen⁵³⁾.

Dabei müßte aus 137 das Cyclohexenon 141 entstanden sein, und zwar vor der Hydrolyse der Ethylestergruppe in 137.

Tatsächlich paßt das ^1H -NMR-Spektrum des isolierten Produkts gut zur Struktur 141.

Das bei tieferem Feld absorbierende olefinische Proton ist demnach H-4; das H-3 Signal liegt bei 6.3 ppm. Die große Kopplungskonstante von 10Hz resultiert aus einer vicinalen cis-Kopplung der beiden Protonen, die kleinere Kopplungskonstante wird bei H-4 durch eine vicinale Kopplung - bei H-3 durch eine Allylkopplung - mit H-5 hervorgerufen. Das läßt sich durch ein Doppelresonanzexperiment bestätigen.

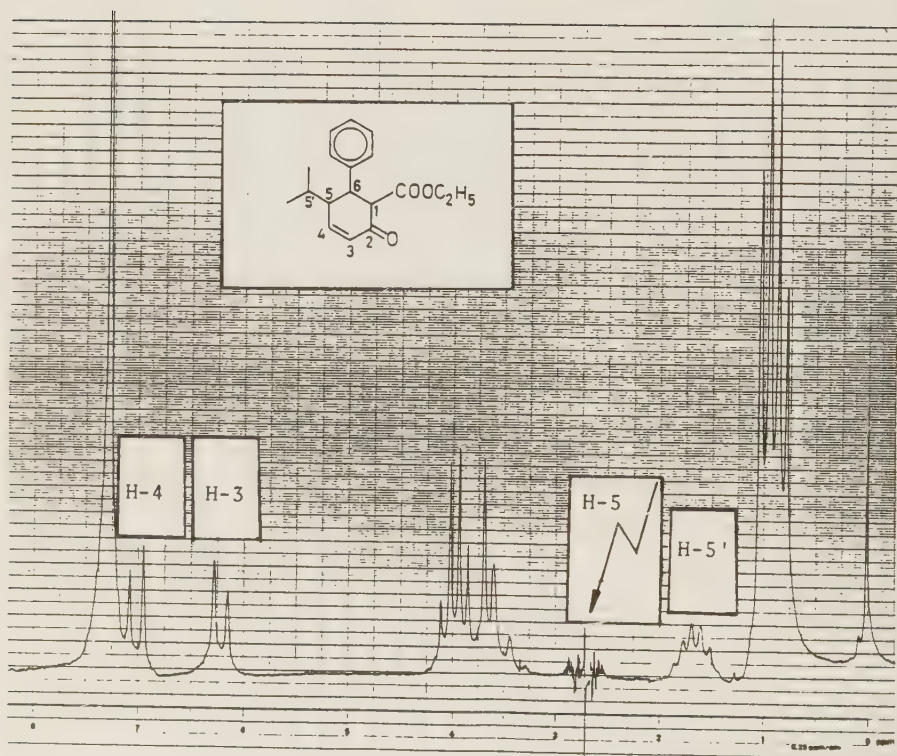


Abb. 28: Doppelresonanzexperiment bei 141 (CDCl_3)

Strahlt man bei der Absorptionsfrequenz von H-5 zwischen 2.5 und 3.0 ppm ein, so vereinfachen sich die beiden olefinischen Signale zu je einem Dublett mit $J=10\text{Hz}$. Gleichzeitig vereinfacht sich das Signal von H-5' zu einem Septett, und auch das Multipllett zwischen

3.3 und 3.75 ppm (es handelt sich hierbei um die Signale von H-1 und H-6) wird weniger komplex, da H-5 auch ein Kopplungspartner von H-6 ist. Die fünf aromatischen Protonen erscheinen als scharfes Singulett bei 7.76 ppm.

Die angegebene Struktur wird auch durch das IR-Spektrum gestützt. Man kann eine Estercarbonylbande bei 1740 cm^{-1} und die Absorptionsbande des α,β -ungesättigten Ketons bei 1680 cm^{-1} beobachten. Auch die Elementaranalyse und die massenspektroskopischen Daten sprechen für 141.

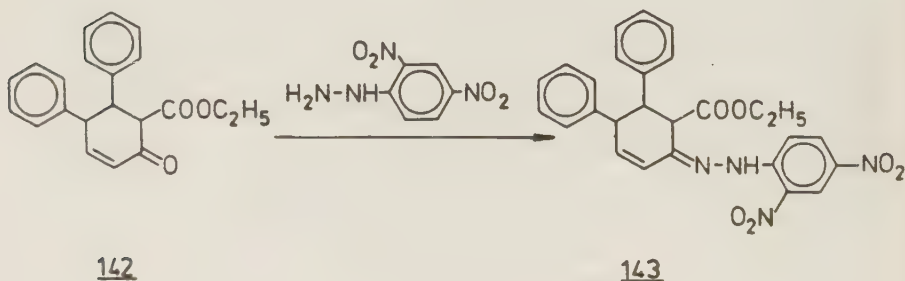
Beim Erhitzen von 141 in Salzsäure/Dioxan erfolgt nur eine langsame Zersetzung unter CO_2 -Entwicklung. Man kann noch nach 24-stündigem Erhitzen im DC erhebliche Mengen des unzersetzten Esters 141 neben wenig Zersetzungsprodukt erkennen.

Die starke CO_2 -Entwicklung bei der Hydrolyse von 57 wurde also nicht durch eine Verseifung und Decarboxylierung von bereits entstandenem 141 verursacht, sondern durch Hydrolyse des Acetessigesterderivates 137 (Weg B).

Offensichtlich konkurrieren zwei Reaktionen miteinander: von den Acetessigesterderivaten 137 und 138 aus führt Weg A zu 141 und 142 (20-35%). Hauptsächlich jedoch wurde Weg B beschritten, wobei mir aber die Isolierung der δ -Ketoaldehyde 139 und 140 bzw. möglicher Folgeprodukte nicht gelang. Die Ausbeute an 141 und 142 ließ noch steigern, wenn man die Hydrolyse in Ethanol mit verdünnter Salzsäure bei einer Temperatur von 35°C durchführte.

Dabei wurde eine Decarboxylierung weitgehend vermieden, und ich konnte 141 in 37proz. Ausbeute erhalten.

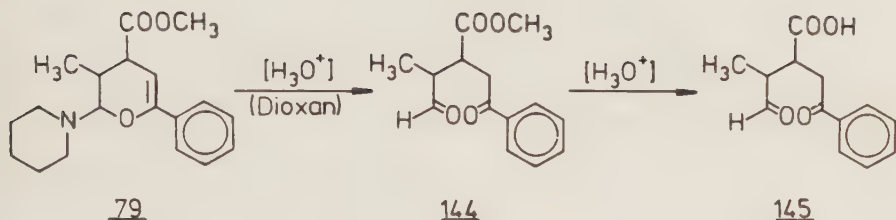
Durch Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ließ sich 142 in das Hydrazon 143 überführen, dessen spektroskopische Daten ebenso wie die Elementaranalysen gut zur angegebenen Struktur passen.



12.2 Hydrolyse von 79

Beim Erhitzen von 79 in Dioxan mit verdünnter Salzsäure ist zuerst die Spaltung des N,O-Acetals zu erwarten, d. h. eine Verbindung der Struktur 144. Weiterhin wäre dann eine Verseifung des Methylesters zur Carbonsäure 145 denkbar.

Ich erhielt beim Aufarbeiten ein Produkt, dessen Molpeak im Massen-



spektrum bei $m/e=234$ liegt, was der Molmasse von 145 entspricht. Im DC des isolierten Produkts kann man zwei Lösungen eng beieinander erkennen, was, ebenso wie das breite Schmelzintervall, ein Diastereomergemisch vermuten läßt. Durch mehrmaliges Umkristallisieren konnte ich ein Diastereomer rein erhalten.

Im ^1H -NMR-Spektrum dieses Isomers fehlt ein Aldehydsignal, womit Struktur 145 ausscheidet.

Die Signale der fünf aromatischen Protonen treten zwischen 7.1 und 8.3 ppm auf. Betrachtet man das Kopplungsmuster, so erhält man einen Hinweis auf die Arylketongruppierung. Da die beiden ortho-ständigen Protonen des Phenylrings durch die benachbarte Carbonylgruppe stärker entschirmt werden als die übrigen drei aromatischen Protonen, treten ihre Signale bei tieferem Feld, nämlich zwischen 7.6 und 8.3 ppm, als je ein Dublett auf. Daher ist das Aromatensignal - wie man auch an der Integration ablesen kann - im Verhältnis 2:3 aufgespalten.

Zwischen 4.5 und 6.2 erkennt man zwei breite Signale von der In-

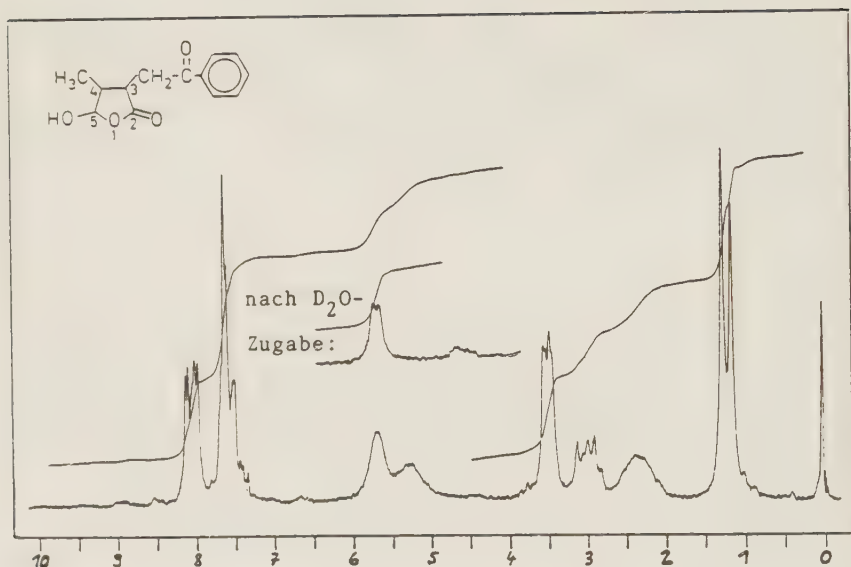


Abb. 29: ^1H -NMR-Spektrum eines reinen Diastereomers von
von 146 (CDCl_3).

tensität 2 H, von denen eines (bei 5.3 ppm) bei D_2O -Zugabe verschwindet.

Deutlich ist schließlich noch das Dublett einer Methylgruppe ($J=7\text{Hz}$) bei 1.2 ppm zu erkennen.

Im IR-Spektrum erkennt man zwischen 3600 und 3150 cm^{-1} eine

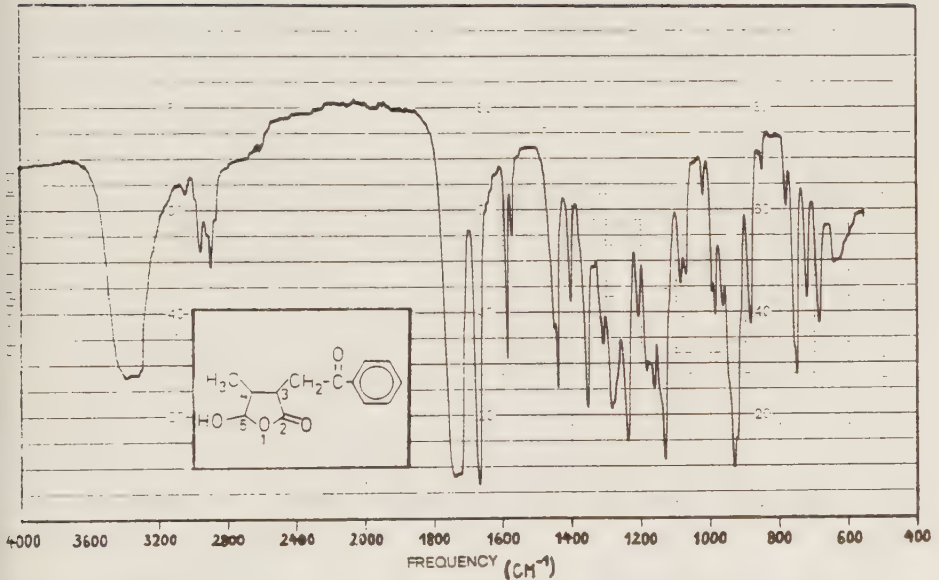
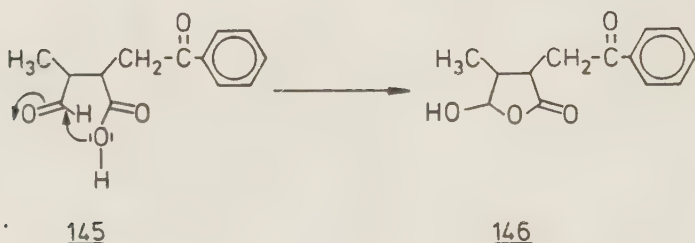


Abb. 30: IR-Spektrum von 146 (rein erhaltenes Diastereomer)
(KBr).

breite OH-Absorptionsbande und im Carbonylbereich eine verbreiterte Bande bei 1730 cm^{-1} . Außerdem tritt noch eine Bande bei 1670 cm^{-1} auf.

Die OH-Bande erklärt den im ^1H -NMR-Spektrum beobachteten D_2O -Austausch. Da 145 ausgeschlossen werden kann und sowohl NMR- als auch IR-Spektrum auf eine Arylketongruppe hinweisen, ist eine Reaktion

zwischen der Carbonsäuregruppe und dem Aldehyd in 145 wahrscheinlich, wobei ein nucleophiler Angriff der COOH-Gruppe auf den Carbonylkohlenstoff des Aldehyds unter Bildung des γ -Lactons zu diskutieren ist.

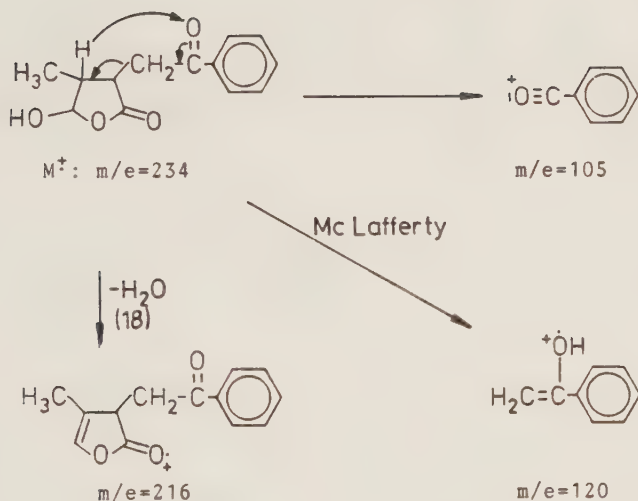


Die Signale im ^1H -NMR-Spektrum lassen sich dieser Struktur gut zuordnen.

Das nach D_2O -Zugabe verbleibende Signal bei 5.7 ppm kann H-5 zugeordnet werden. Die zum Keton benachbarte CH_2 -Gruppe absorbiert bei 3.5 ppm, das Proton H-3 erscheint bei 3.0 ppm und der Kopplungspartner der Methylgruppe H-4 ist als breites Signal bei 2.4 ppm zu beobachten.

Die Bande bei 1730 cm^{-1} im IR-Spektrum ist daher eine Lactonabsorptionsbande, die Bande bei 1670 cm^{-1} stammt vom Arylketon.

Auch das Massenspektrum von 146 gibt einen Hinweis auf die Struktur. Man kann bei $m/e=120$ ein Bruchstück beobachten, das durch eine McLafferty-Umlagerung entstanden sein muß.



13. Darstellung von 4,5-Dihydro-5-piperidino-2(3H)-furanonen

Lactone des Typs 146 erhielt ich auch beim Umsetzen der β -Benzoylacrylsäure (76) mit einem Überschuß von Enamin.

Beim Zutropfen des Enamins 48 zu einer Lösung von 76 in absol. Toluol konnte man das langsame Verschwinden der intensiv gelben Farbe von 76 beobachten.

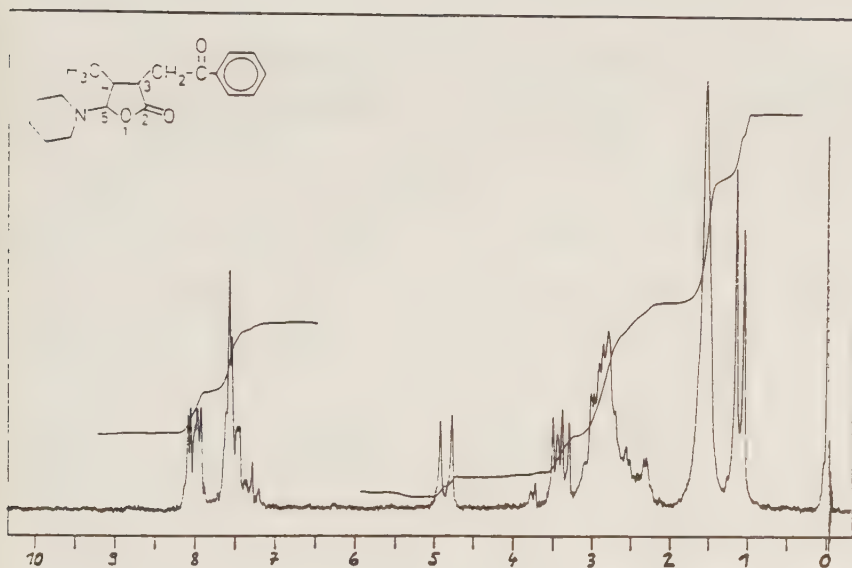


Abb. 31: ^1H -NMR-Spektrum von 151 (CDCl_3).

schen 3.1 und 3.9 ppm. Zwischen 2.0 und 3.1 ppm treten die Signale von H-3 und H-4 und der vier dem Stickstoff benachbarten Ringprotonen des Piperidinrings auf. Die restlichen sechs Protonen des Stickstoffheterocyclus sind als verbreitertes Singulett bei 1.5 ppm zu beobachten, das Methylgruppen-Dublett schließlich liegt bei 1.1 ppm ($J=6\text{Hz}$).

Im IR-Spektrum von 151 tritt die Lactonbande bei 1740 cm^{-1} und

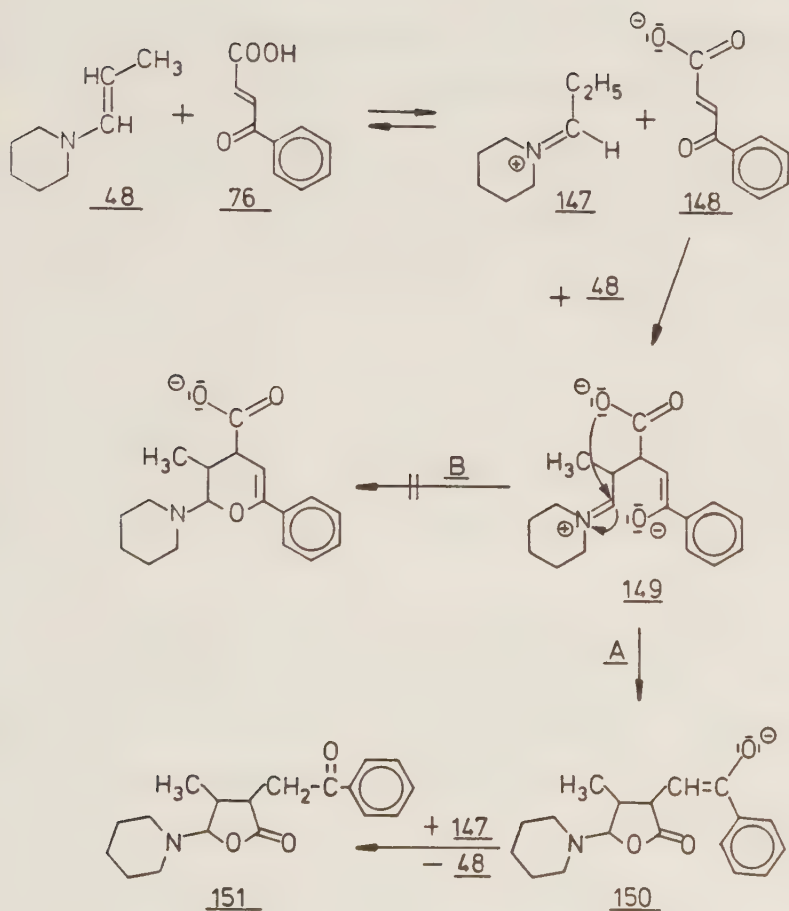
die Ketocarbonylbande bei 1675 cm^{-1} auf.

Auch das ^{13}C -NMR-Spektrum paßt gut zur angegebenen Struktur. Die Signale des Arylketon- und des Lactoncarbonylkohlenstoffs sind jeweils als Singulett bei 196.6 und 176.6 ppm zu erkennen. Das Methylsignal erscheint als Quartett bei 15.6 ppm. Das C-5 Signal liegt mit einem Dublett bei 104.5 ppm im erwarteten Bereich*. Der CH_2 -Gruppe läßt sich das Triplet bei 36.7 ppm zuordnen, die Signale von C-3 und C-4 treten jeweils als Dublett bei 37.6 und 43.7 ppm auf.

Für die Bildung von 151 schlage ich folgenden Reaktionsablauf vor: Zuerst gibt die Säure 76 an das Enamin 48 ein Proton unter Bildung von 147 und 148 ab. 148 wird dann von überschüssigem 48 nucleophil angegriffen. Es bildet sich das Zwischenprodukt 149, das dem bei den Cycloadditionen formulierten zwitterionischen Zwischenprodukt 64 sehr ähnlich ist.

An Stelle der Bildung eines Dihydropyrans (Weg B) reagiert das Carbonsäureanion mit dem Iminiumkohlenstoff, wobei das 4,5-Di-hydro-5-piperidino-2(3H)-furanon entsteht (Weg A).

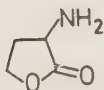
*Das von der chemischen Umgebung her vergleichbare C-2 Signal von 51 liegt bei 98 ppm.



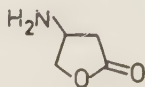
Obwohl **151** mit C-3, C-4 und C-5 drei chirale Kohlenstoffatome besitzt, wurde als Reaktionsprodukt eine einheitliche Verbindung

isoliert. Weder ^1H -NMR- noch ^{13}C -NMR-Spektren geben Hinweise auf das Vorliegen eines Isomerengemischs.

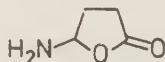
Die einfachsten Vertreter der Amino-4,5-dihydro-2(3H)-furanone sind 154, 155 und 156. 154 wurde bereits 1907 von Fischer und Blumenthal beschrieben⁵⁴⁾, die Darstellung von 155 wurde 1958 von Chibnall et al.⁵⁵⁾ publiziert.



154



155

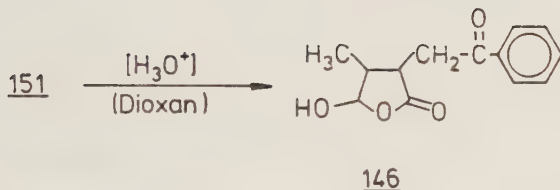


156

Bisher unbekannt sind dagegen 156 und seine Abkömmlinge.

151, 152 und 153 stellen also Vertreter der bisher noch nicht beschriebenen Verbindungsklasse der 5-Amino-4,5-dihydro-2(3H)-furanone dar und sind nach dem beschriebenen Verfahren in guten Ausbeuten zugänglich.

Nach der Hydrolyse von 151 in Dioxan/Salzsäure erhielt ich die bereits aus 79 dargestellte Verbindung 146 (ebenfalls als Diastereomerengemisch).

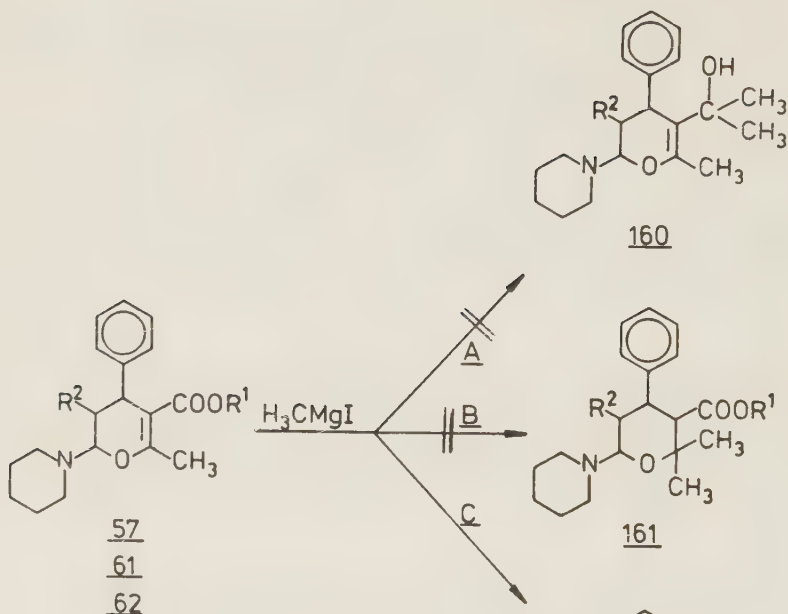


14. Umsetzung von 57, 61 und 62 mit Methylmagnesiumjodid

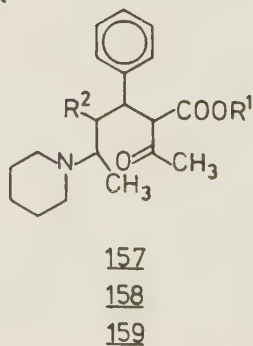
Bei der Umsetzung der 3,4-Dihydro-2-piperidino-3-carbonsäure-ester 57, 61 und 62 mit Methylmagnesiumjodid ist ein Angriff des Nucleophils an drei Positionen des Moleküls denkbar (siehe Schema Seite 112):

Ein Angriff am Carbonylkohlenstoff des Carbonsäureesters 62 sollte demnach zum tertiären Alkohol 160 führen (Weg A), ein Angriff am C-6 des Pyranrings von 62 läßt die Bildung des Tetrahydropyrancarbonsäureesters 161 erwarten (Weg B), ein Angriff am C-2 von 62 hingegen sollte unter Ringöffnung zum in 2-Stellung mit einem Aminobutylrest substituierten Acetessig-esterderivat 159 führen (Weg C).

Falls bei der Umsetzung Weg A beschriftet wird, wären zur Bildung des tertiären Alkohols zwei Äquivalente Methylmagnesiumjodid nö-



	R^1	R^2	
<u>57</u>	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	<u>157</u>
<u>61</u>	C_2H_5	C_6H_5	<u>158</u>
<u>62</u>	$C(CH_3)_3$	C_6H_5	<u>159, 161</u>
	—	C_6H_5	<u>160</u>



tig: deshalb habe ich die Umsetzung von 57, 61 und 62 mit 2,5 Äquivalenten Grignard-Reagenz durchgeführt.

Nach der Hydrolyse ließ sich jeweils ein farbloser Feststoff isolieren. Die spektroskopischen Daten stimmen am besten mit einer auf Weg C verlaufenden Umsetzung überein, wie am Beispiel 159 gezeigt werden soll.

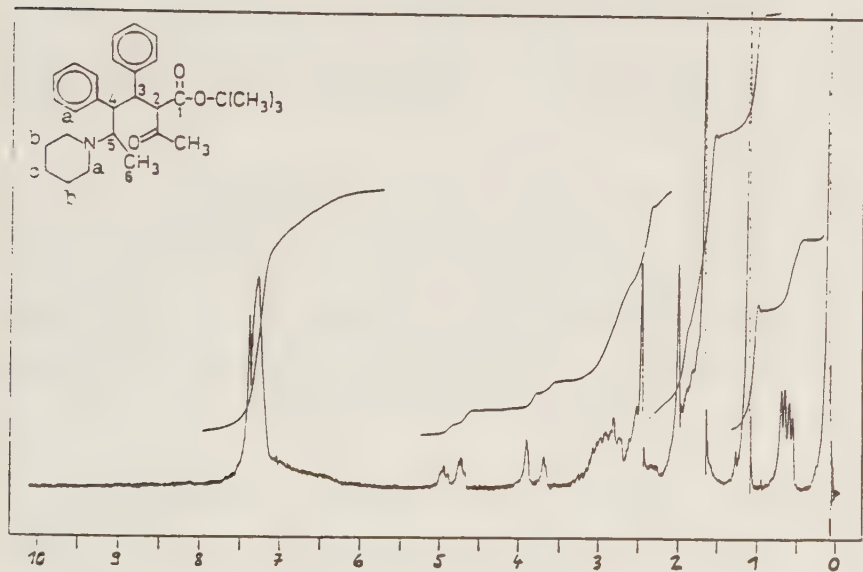


Abb. 32: ^1H -NMR-Spektrum von 159 (CDCl_3).

Im ^1H -NMR-Spektrum von 159 kann man bei 0.5 und 0.57 ppm je ein

Dublett ($J=6\text{Hz}$) erkennen, die sich von der Signalintensität (insgesamt 3 H) und der Lage her nur der 6-Methylgruppe zuordnen lassen. Auffallend sind auch die beiden Singulets bei 1.0 und 1.57 ppm, die durch den tert-Butylrest des Esters verursacht werden. Weiterhin kann man zwei Singulets bei 1.9 und 2.35 ppm beobachten, die ihrer Lage nach nur von der Acetylgruppe am C-2 stammen können. Das Integral des Singulets bei 1.0 ppm entspricht 5 Protonen, demzufolge beträgt das Verhältnis der zwei Singulets der tert-Butylgruppe 5 (s bei 1.0 ppm) : 4 (s bei 1.57 ppm), das der beiden Singulets der Acetylgruppe 1.67 (s bei 1.9 ppm) : 1.33 (s bei 2.35 ppm).

Dies läßt sich an Hand der Signalintensität von 11.67 H des Multipletts zwischen 1.2 und 2.1 ppm bestätigen. Dieses Multiplett setzt sich wie folgt zusammen: s bei 1.57 ppm entspricht 4 H, s bei 1.9 ppm entspricht 1.67 H und zusammen mit den in diesem Bereich absorbierenden sechs Ringprotonen (b und c) des Piperidins ergibt sich die Summe von 11.67 Protonen.

Damit lassen sich bereits Weg A und Struktur 160 ausschließen, denn hier dürften tert-Butylestersignale nicht auftreten. Zwar sind bei 160 für die zwei Methylgruppen des tertiären Alkohols und die Methylgruppe am C-6 ebenfalls Singulets zu erwarten, jedoch mit der Intensität von zusammen nur 9 H. Außerdem können bei 160 die beiden Dubletts bei 0.5 und 0.57 ppm nicht zugeordnet werden.

Auch das IR-Spektrum schließt 160 eindeutig aus. Eine OH-Absorptionsbande fehlt und im Carbonylbereich kann man zwei Banden - bei 1710 cm^{-1} (Ester) und 1680 cm^{-1} (Keton) - erkennen, die gut zur Struktur 159 passen.

Einen eindeutigen Beweis liefert auch das Massenspektrum, in dem der Peak mit der höchsten Massenzahl bei 449 zu erkennen ist. Das entspricht genau der Mol.-Masse von 159 und wird durch dazu passende Elementaranalysen bestätigt. 160 hingegen weist mit der Summenformel $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ lediglich eine Mol.-Masse von 391 auf.

Struktur 161 kommt ebenfalls nicht in Frage. Zwar zeigen Mol.-Masse und Elementaranalysen die gleichen Werte wie 159 und auch die Signale der tert-Butylestergruppe sind plausibel. Die zwei Dubletts bei 0.5 und 0.57 ppm hingegen können auch hier nicht zugeordnet werden, vielmehr sind für die beiden Methylgruppen am C-6 des Tetrahydropyranrings Singulets mit der Intensität von zusammen 6 H zu erwarten.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von 159 lassen sich eindeutig die Signale des Ketocarbonylkohlenstoffs (s, 203 ppm) und des Estercarbonylkohlenstoffs (s, 167 und 168 ppm) identifizieren.

Es kann sich also nur um Struktur 159 handeln.

Die Konfigurationen am C-3 und C-4 der Dihydropyrancarbonsäure-

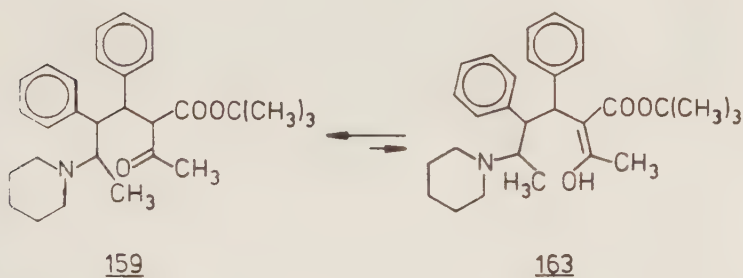
ester 57, 61 und 62 werden durch die Reaktion mit Methylmagnesiumjodid nicht verändert - sie bleiben in den Acetessigesterderivaten 157, 158 und 159 erhalten.

Da beim Aufarbeiten über die Enolate und Enole die Ketone gebildet werden, ist es wahrscheinlich, daß dadurch am C-2 von 157, 158 und 159 beide Konfigurationen erzeugt werden. Denkbar ist dies auch für C-5, nämlich dann, wenn der Angriff des Nucleophils nicht stereoselektiv von einer Seite des Moleküls her erfolgt.

Demnach sollte die beschriebene Umsetzung zu einem Diastereomeren-gemisch führen, worin auch die Ursache des doppelten Auftretens von Signalen im ^1H -NMR-Spektrum liegen könnte. Allerdings ist der Abstand zwischen den jeweils zusammengehörigen Singulett über-raschend groß: er beträgt beim tert-Butylester 0.57 ppm und bei der Acetylgruppe 0.45 ppm. Bei den beiden Dubletts der 6-Methylgruppe hingegen beträgt der Unterschied lediglich 0.07 ppm.

Signalaufspaltungen sind auch im ^{13}C -NMR-Spektrum von 159 zu erkennen. Unter anderem findet man für den Estercarbonylkohlenstoff C-1 und den tertiären Kohlenstoff des tert-Butylesters je zwei Singulett bei 167.2 und 168.3 bzw. 81.3 und 81.9 ppm. Eindeutig ausschließen läßt sich mit Hilfe des ^{13}C -NMR-Spektrums eine Keto-Enol- Tautomerie von 159. Da in der Enolform der C-2 Kohlenstoff sp^2 -hybridisiert ist, sollte er ein Singulett im Bereich von ca. 100-110 ppm liefern. Als Vergleich können die ^{13}C -Spektren Verbindungen 51 und 132 herangezogen werden. Dort liegen die

Signale der entsprechenden Kohlenstoffatome bei 105.8* bzw. 107.8* ppm²⁵⁾. Für das C-3 Signal der Enolform des Acetylacetons ist in der Literatur⁵⁶⁾ ein Wert von 100.3 ppm angegeben.

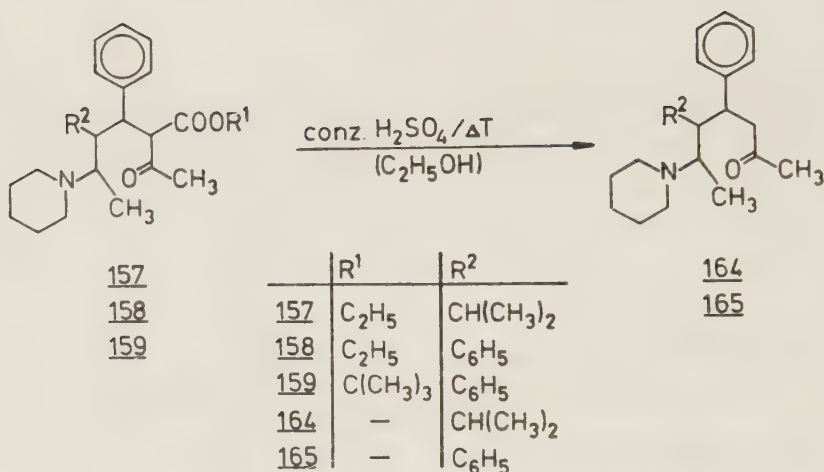


Die Ursache für die Signalaufspaltung bei 159 (und auch bei 157 und 158; siehe exp. Teil) konnte nicht sicher geklärt werden - eine Signalaufspaltung durch eingeschränkte Rotation wäre ebenfalls diskutierbar.

Die Konfiguration am C-5 hingegen ist offensichtlich einheitlich. Dies kann man zeigen, indem man den Carbonsäureester in 157, 158 und 159 verseift und decarboxyliert. Dadurch wird das vorher chirale C-2 in den Acetessigesterderivaten zum achiralen C-3 in den Aminoketonen 164 und 165.

*C-5 in 51

**C-4a in 132



Bei einer nicht einheitlichen Konfiguration am C-5 in 157-159 (also vor der Verseifung und Decarboxylierung) würden 164 und 165 als Diastereomerengemische entstehen.

Tatsächlich aber erhielt ich sowohl aus den umkristallisierten als auch aus den ungereinigten Acetessigesterderivaten stets einheitliche Aminoketone. Auch in den Spektren der Rohprodukte der Aminoketone ließen sich Hinweise für Diastereomerengemische nicht finden.

Da die Signale im 60 MHz Spektrum von 165 wegen Überlagerungen nicht eindeutig zugeordnet werden konnten und auch Doppelresonanzexperimente bei 80 MHz nicht den erhofften Erfolg brachten, wurde ein zweidimensionales 300 MHz ¹H-NMR-Spektrum angefertigt, mit dessen Hilfe die Zuordnung der einzelnen Kopplungspartner gelingt.

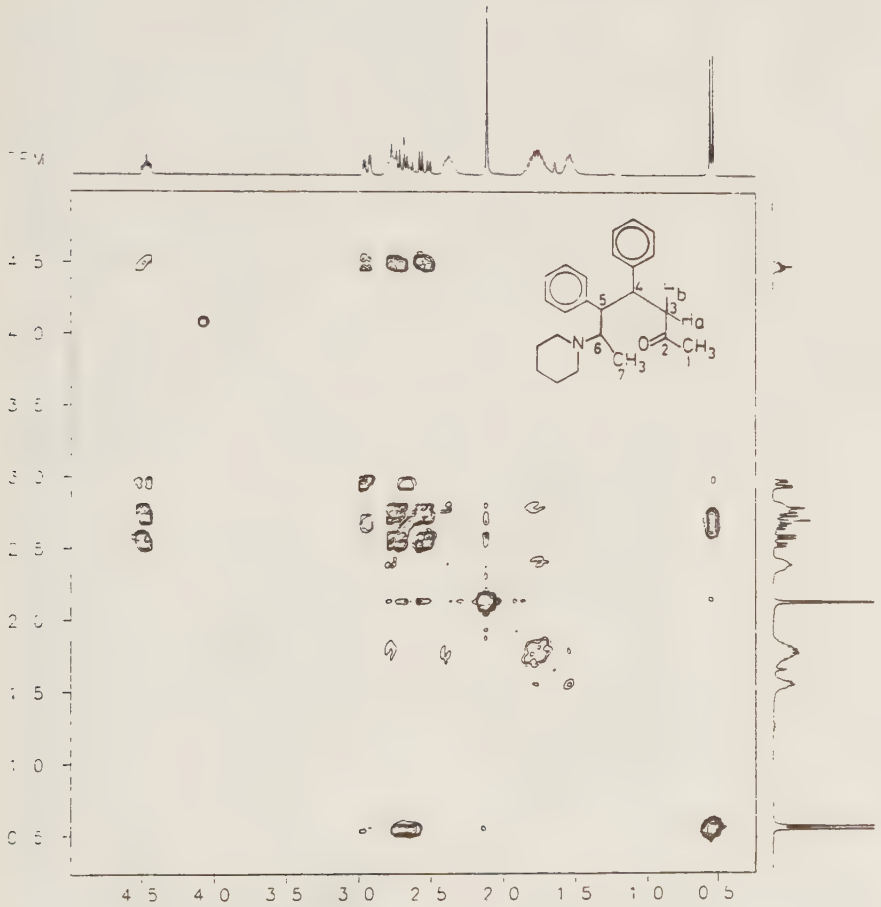


Abb. 33: Zweidimensionales 300 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 165 (CDCl_3).

Der Kopplungspartner der 7-Methylgruppe ist H-6, dessen Signal im 2D-Spektrum bei ca. 2.6-2.7 ppm zu erkennen ist. H-6 koppelt außerdem mit H-5, dessen Signal als Doppeldublett bei ca. 3.0 ppm erscheint. H-5 wiederum hat einen zweiten Kopplungspartner, nämlich H-4, dessen Signal überraschend tief bei ca. 4.5 ppm liegt. H-4 schließlich koppelt außerdem noch mit den beiden Protonen H-3a und H-3b. Einem der beiden Protonen muß also das Doppeldublett bei ca. 2.6 ppm zugeordnet werden, das Signal des zweiten Protons liegt zwischen 2.7 und 2.8 ppm.

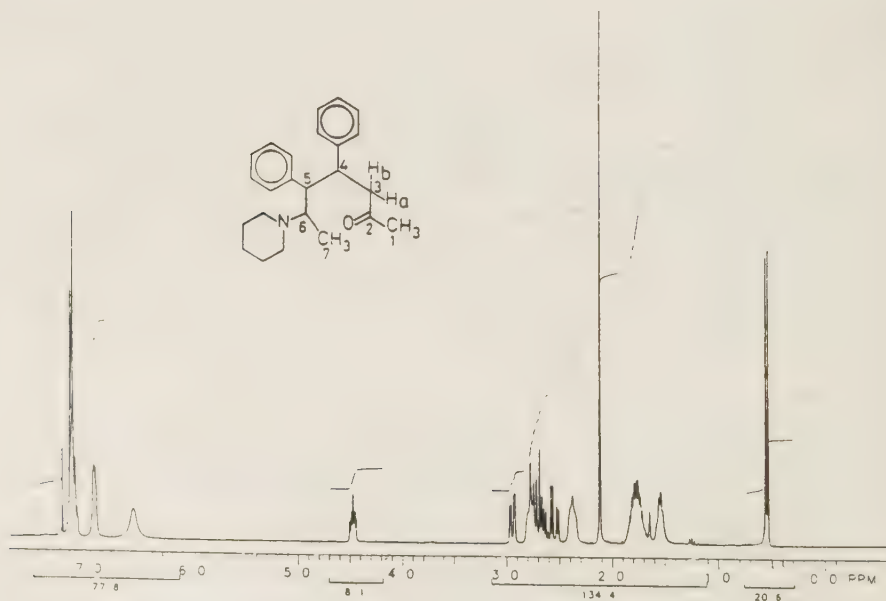


Abb. 34: 300 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 165 (CDCl_3):

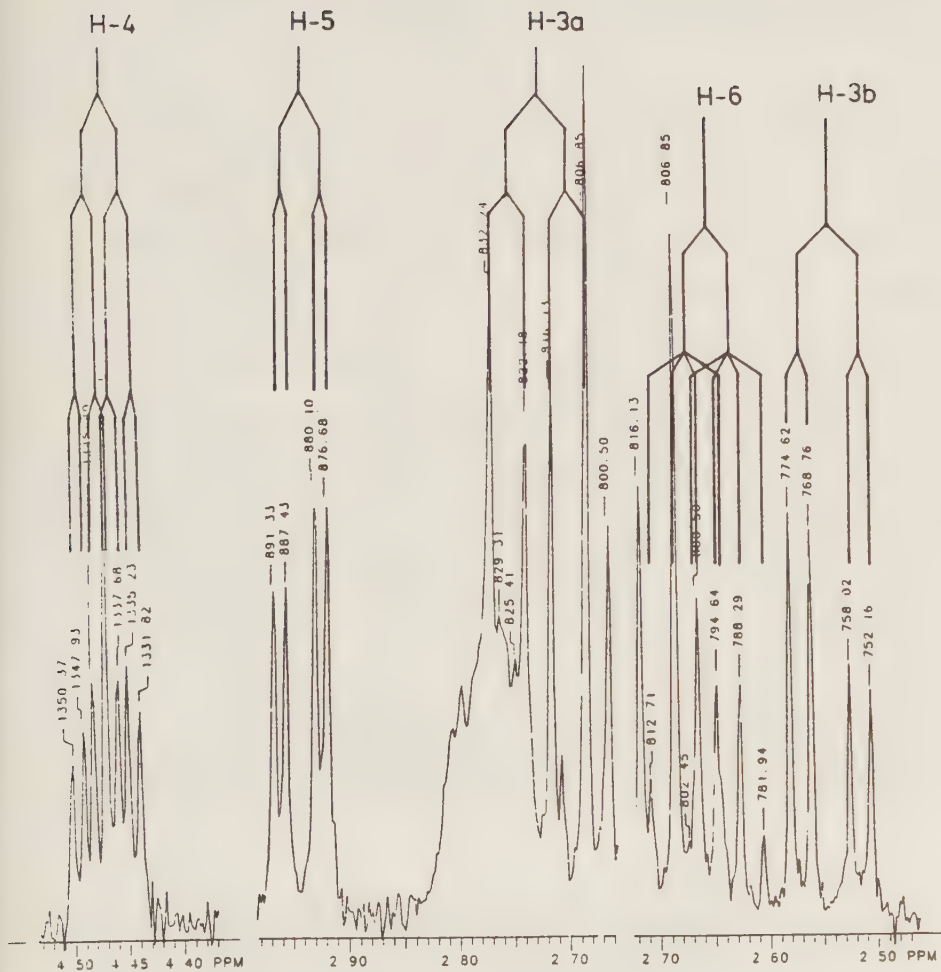


Abb. 35: Ausschnittsvergrößerung des 300 MHz Spektrums von 165

Mit diesen Informationen ist jetzt die genaue Zuordnung der Signale im 300 MHz Spektrum von 165 möglich*.

Das Signal der 7-Methylgruppe erscheint als Dublett** bei 0.54 ppm ($J=6.4\text{Hz}$), die Acetylgruppe ergibt ein Singulett bei 2.12 ppm.

Das Doppeldublett bei 2.94 ppm ist H-5 zuzuordnen. Die Kopplungskonstanten betragen $J_{5/6}=11.8\text{Hz}$ und $J_{5/4}=3.4\text{Hz}$. Dazu passend spaltet das Signal von H-6 bei 2.66 ppm in ein Dublett mit $J_{6/5}=11.8\text{Hz}$ auf, wobei jede Linie durch die Kopplung mit der 7-Methylgruppe mit $J_{6/\text{CH}_3}=6.4\text{Hz}$ in ein Quartett aufgespalten wird. Die Protonen H-3a und H-3b zeigen eine geminale Kopplung von $J_{\text{gem.}}=15.9\text{Hz}$ und absorbieren bei 2.73 bzw. 2.54 ppm. Das Dublett von H-3a wird durch die Kopplung mit H-4 ($J_{3a/4}=9.3\text{Hz}$) in ein Doppeldublett aufgespalten, das Dublett von H-3b bei 2.54 ppm wird durch Kopplung mit H-4 (4.47 ppm, $J_{3b/4}=5.9\text{Hz}$) ebenfalls in ein Doppeldublett aufgespalten.

Das H-4 Signal weist drei Kopplungen auf: $J_{4/3a}=9.3\text{Hz}$, $J_{4/3b}=5.9\text{Hz}$ und $J_{4/5}=3.4\text{Hz}$. Dadurch ergibt sich ein Kopplungsmuster mit insgesamt acht Linien, wobei aber die beiden mittleren Linien

*Die Analyse erfolgt näherungsweise nach erster Ordnung.

**Bei einem Diastereomerengemisch sollte man für dieses Signal zwei Dubletts erwarten, wie dies z. B. bei 173a und 173b (siehe Seite 128) beschrieben wurde⁵⁹).

so eng beieinander liegen, daß sie im 300 MHz Spektrum nicht mehr aufgelöst werden und deshalb nur sieben Linien zu erkennen sind.

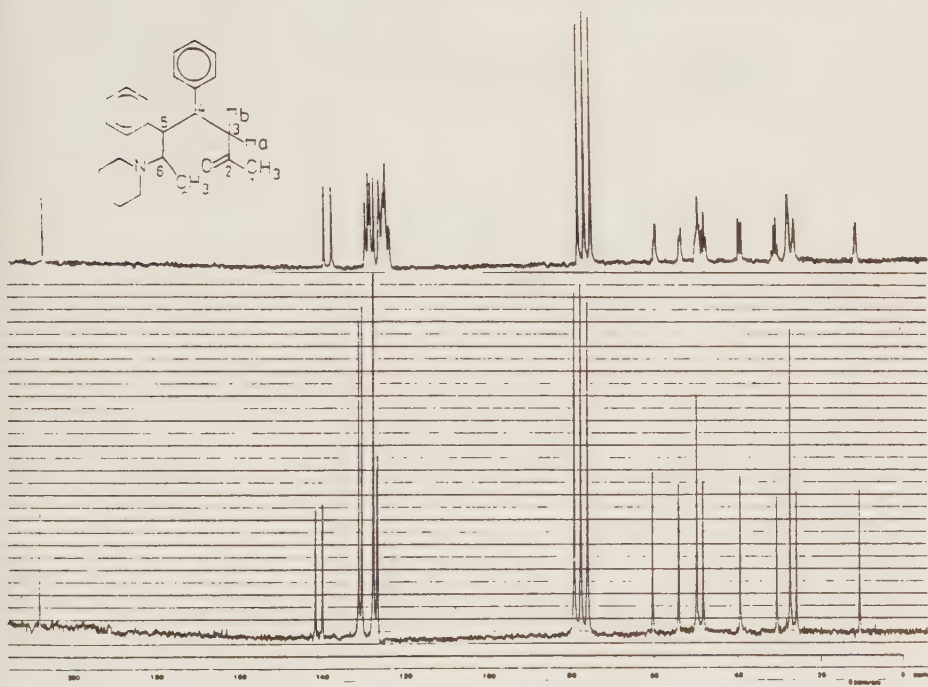


Abb. 36: ^{13}C -NMR-Spektrum von 165 mit off resonance (CDCl_3).

Das ^{13}C -NMR-Spektrum von 165 entspricht den Erwartungen.

Das Signal des Ketocarbonylkohlenstoffs ist als Singulett bei 207.9 ppm zu beobachten. Das C-1 Signal erscheint als Quartett bei 30.1 ppm, C-3 und C-4 treten jeweils als Dublett bei 47.6 bzw. 38.7 ppm auf.

Größere Abweichungen von den berechneten Werten⁵⁷⁾ erkennt man bei den Signalen von C-5, C-6 und C-7.

Tab. 5 Vergleich der berechneten und gefundenen ^{13}C -NMR-Daten zu 165

	Ber. ppm	Gef. ppm
C-1	27.9	30.1
C-3	47.6	47.6
C-4	40.1	38.7
C-5	65.2	53.6
C-6	48.5	59.8
C-7	21.9	10.0

Während C-7 durch sein Kopplungsmuster noch eindeutig zugeordnet werden kann (Quartett bei 10.0 ppm), ist dies bei C-5 und C-6

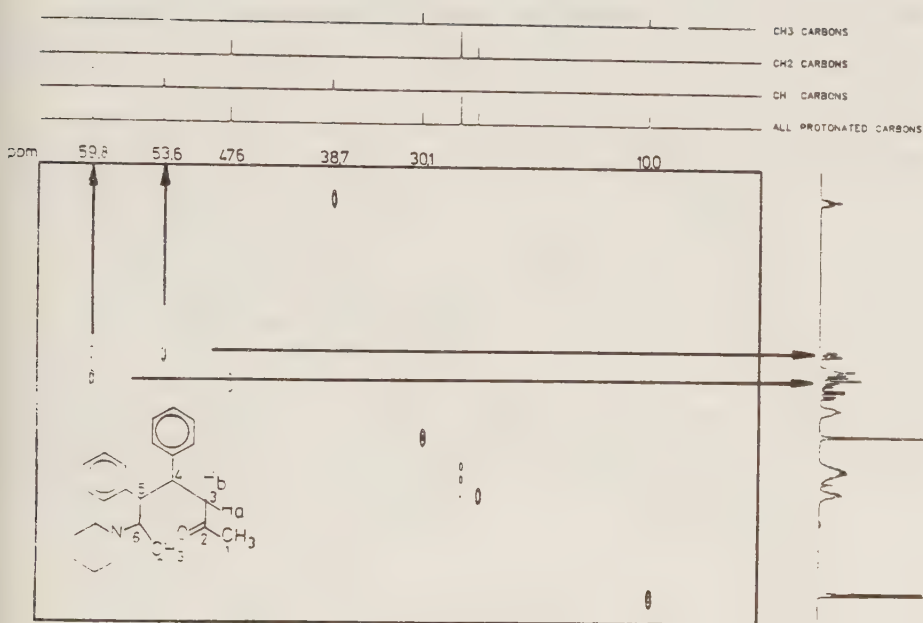


Abb. 37: ^1H -korreliertes ^{13}C -NMR-Spektrum von 165 (CDCl_3).

nicht mehr möglich.

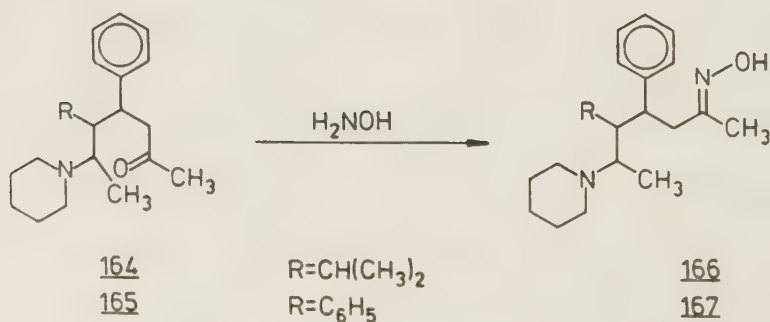
Den berechneten Werten entsprechend würde man das Signal bei 53 ppm C-6, das Signal bei 59 ppm C-5 zuordnen. Das ^1H -korrelierte ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt allerdings, daß die Zuordnung in umgekehrter Weise erfolgen muß.

Das Signal bei 53 ppm stammt offensichtlich von dem Kohlenstoff, dessen heteronuklearer Kopplungspartner das Wasserstoffatom ist,

das im ^1H -NMR-Spektrum das Doppeldublett bei 2.94 ppm verursacht. Wie bereits gezeigt, handelt es sich hierbei um das H-5; folglich ist das ^{13}C -Signal C-5 und nicht C-6 zuzuordnen. Entsprechend läßt sich dann zum C-6 Signal bei 59 ppm das H-6 Signal bei 2.66 ppm (dq) zuordnen.

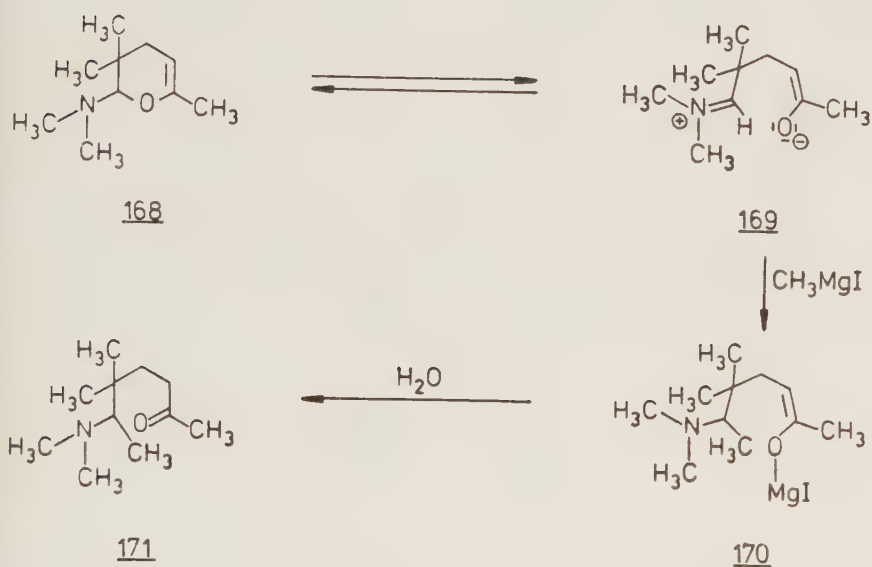
164 und 165 ließen sich mit Hydroxylamin in absol. Ethanol in die Oxime 166 und 167 überführen, deren ^1H -NMR-Spektren große Ähnlichkeit mit denen der Ausgangsverbindungen aufweisen.

In den IR-Spektren von 166 und 167 fehlt eine Carbonylabsorptionsbande, dafür tritt jeweils bei 3250 cm^{-1} eine breite OH-Absorption auf.



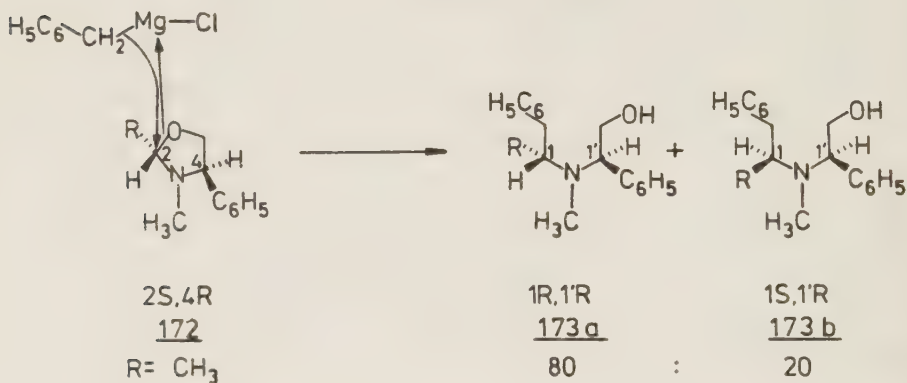
Die Spaltung von N,O-Acetalen mit Grignard-Reagentien ist mehrfach beschrieben worden.

So berichten Fleming und Karger⁵⁸⁾ über die Umsetzung des Dihydropyrans 168 mit Methylmagnesiumjodid zum Aminoketon 171.

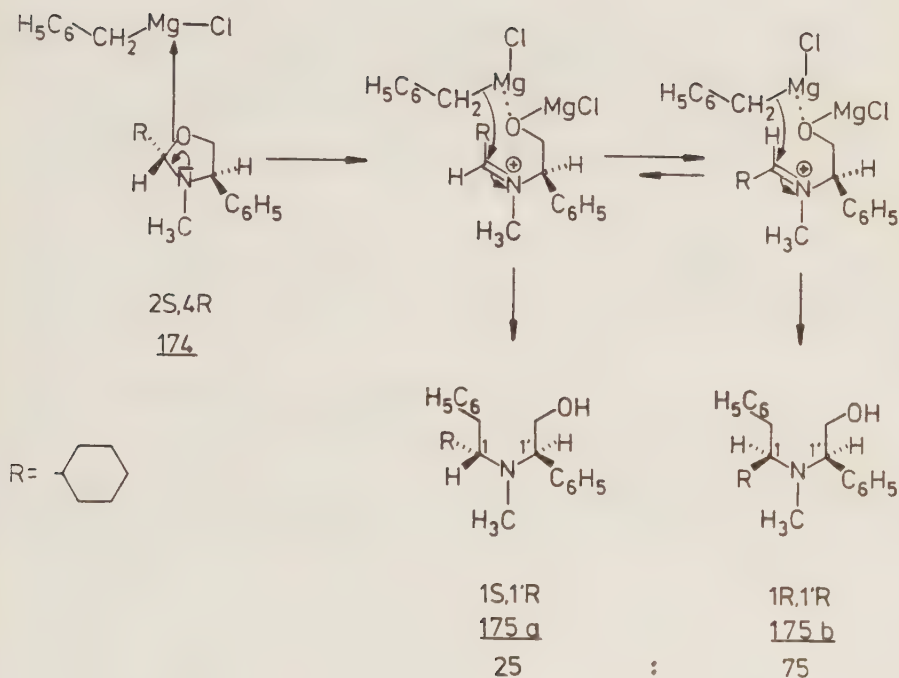


Die Autoren führen den Reaktionsverlauf auf die Existenz eines mit dem Dihydropyran im Gleichgewicht stehenden Zwitterions 169 zurück, das vom nucleophilen Reagenz angegriffen wird und über das Magnesiumenolat 170 nach Hydrolyse zum Aminoketon 171 führt. Leider sind in dieser Arbeit keine Angaben zur Stereochemie am C-6 gemacht worden.

Kürzlich konnten japanische Autoren zeigen⁵⁹⁾, daß chirale 1,3-Oxazolidine mit Benzylmagnesiumchlorid zu diastereomeren Aminoalkoholen umgesetzt werden können, wobei ein Isomer deutlich überwiegt.

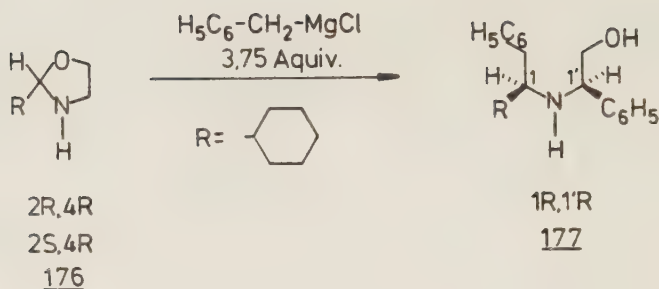


Bemerkenswert an dieser Arbeit ist, daß der Reaktionsablauf durch den Rest R beeinflußt wird. Während bei 172 mit einem Äquivalent Benzylmagnesiumchlorid eine quantitative Umsetzung zu 173a und 173b gelingt, benötigt man bei 174 für eine quantitative Umsetzung zwei Äquivalente. Die Autoren schlagen folgenden Mechanismus vor:

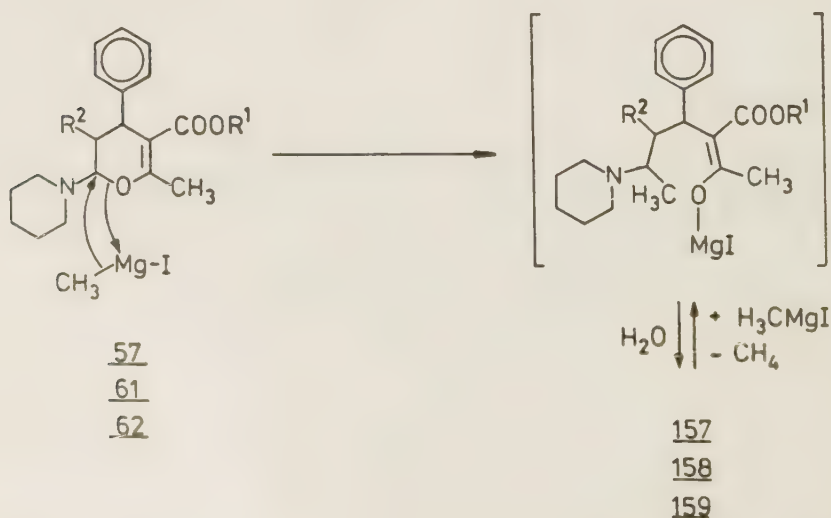


Nach dem gleichen Mechanismus verläuft die Umsetzung eines Diastereomergemisches von 176 mit einem 3.75-fachen Überschuß Benzylmagnesiumchlorid.

Als Endprodukt erhält man aber nur ein Diastereomer, nämlich das 1R,1'R - konfigurierte Produkt 177⁶⁰).



Ich habe deshalb die Umsetzung von 57, 61 und 62 mit 1.1 Äquivalenten Methylmagnesiumjodid wiederholt, erhielt aber die gleichen Ergebnisse. Der bei der Umsetzung von 174 beschriebene Mechanismus dürfte daher ausscheiden und die Reaktion sollte folgenden Verlauf genommen haben:



Das Enolat wird auch von einem Überschuß an Methylmagnesiumjodid nicht mehr angegriffen. Deshalb erhält man bei der Umsetzung von 157-159 mit Methylmagnesiumjodid und anschließender Hydrolyse die dabei eingesetzte Ausgangsverbindung unverändert zurück.

15. Reaktionen von 157-159 mit Hydroxylamin und Lithiumalanat

15.1 Umsetzung mit Hydroxylamin

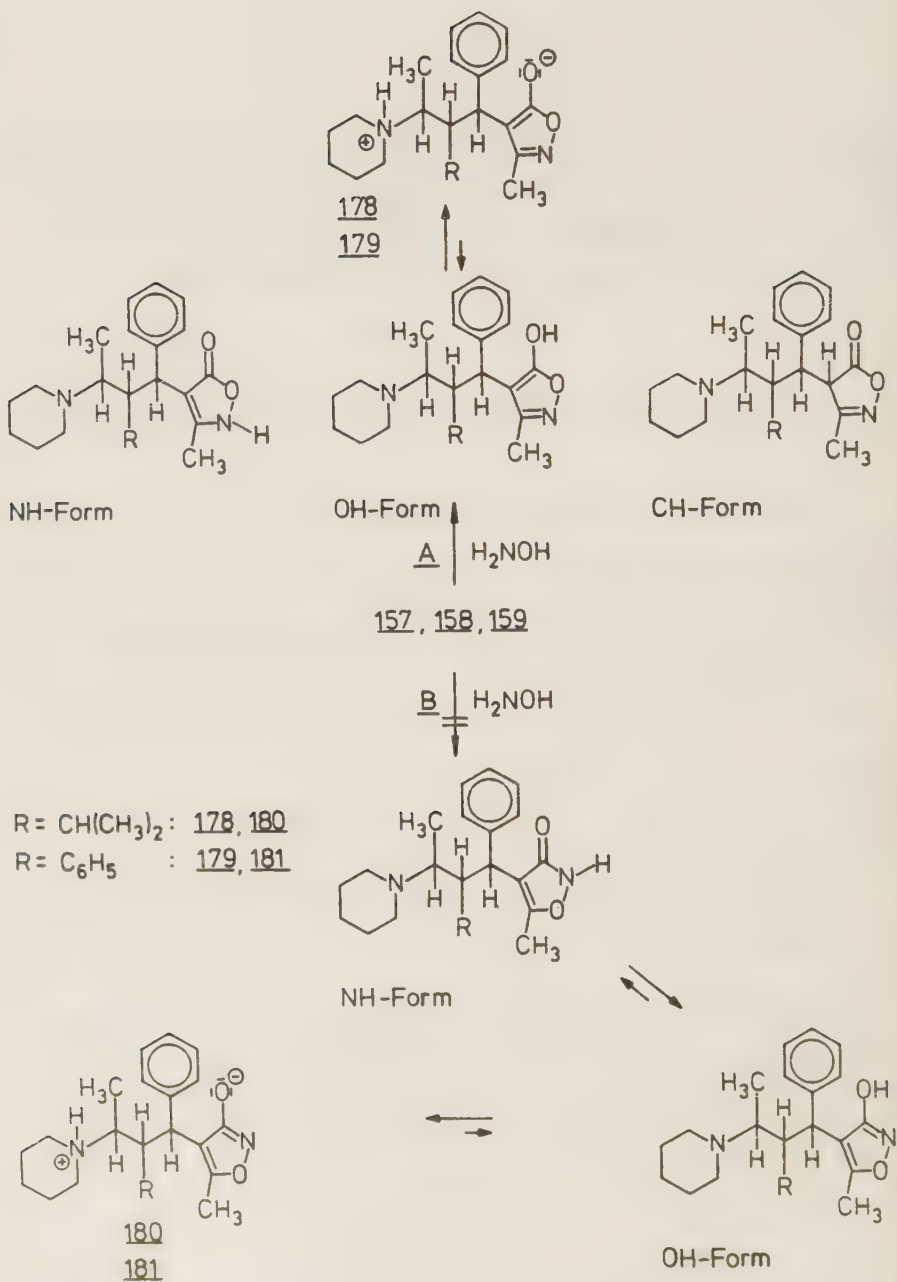
Bei der Reaktion von 157, 158 und 159 mit Hydroxylamin erhält man die 3,4-disubstituierten 5-Hydroxyisoxazole 178 und 179 (siehe Schema auf Seite 132).

5-Hydroxyisoxazole können in drei tautomeren Formen vorliegen, nämlich in der OH-, NH- und in der CH-Form⁶¹⁾.

Weitere Eigenschaften dieser Verbindungsklasse sind - neben einer intensiven FeCl_3 -Reaktion*⁶²⁾ - die Acidität⁶³⁾ und die daraus resultierende Salzbildung mit Grignard-Reagentien**⁶⁴⁾.

*178 und 179 geben in Ethanol bei Zugabe einer 5proz. wässrigen FeCl_3 -Lösung sofort eine dunkelgrüne Färbung.

**Bei der Umsetzung von 178 und 179 mit Methylmagnesiumjodid erhält man nach hydrolytischer Aufarbeitung die Ausgangsverbindungen unverändert zurück.



Da 178 und 179 jeweils in der Seitenkette ein Amin tragen, ist es verständlich, daß diese Verbindungen in einer zwitterionischen Form vorliegen. Damit ist die OH-Form fixiert und im IR-Spektrum sind deshalb auch keine Carbonylabsorptionen zu beobachten.

Für die NH-Form dagegen wären Carbonylbanden zwischen 1758 cm^{-1} und 1680 cm^{-1} , für die CH-Form zwischen 1805 cm^{-1} und 1793 cm^{-1} zu erwarten⁶⁵⁾.

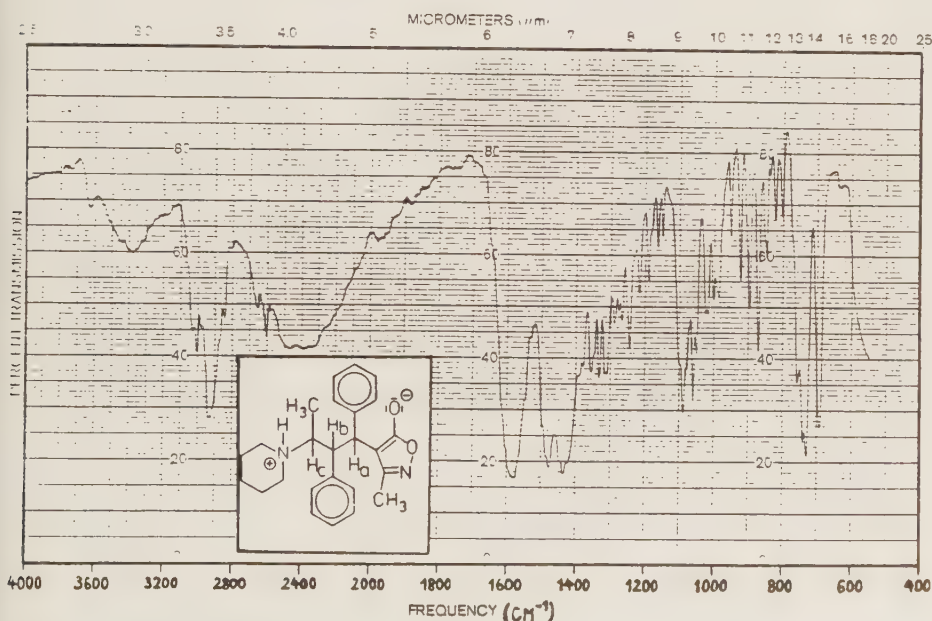
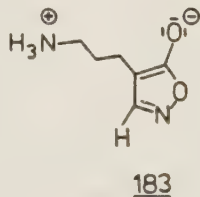
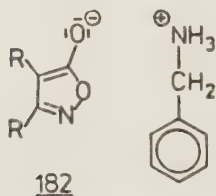


Abb. 38: IR-Spektrum von 179 (KBr).

Der Ammoniumsalzcharakter von 179 kommt durch die breiten Absorptionsbanden zwischen 3700 cm^{-1} und 3100 cm^{-1} bzw. zwischen 2800 cm^{-1} und 2000 cm^{-1} zum Ausdruck. Eine weitere intensive Bande liegt bei 1590 cm^{-1} .

Diese Merkmale decken sich mit Literaturangaben. So beschreibt Krogsgaard-Larsen Benzylammoniumsalze von 3,4-disubstituierten 5-Hydroxyisoxazolen des Typs 182, die er durch Mischen äquimolarer Mengen Base und Isoxazol in THF erhalten hatte⁶⁶⁾.



Die IR-Spektren dieser Salze zeigen Absorptionsbanden zwischen 3200 cm^{-1} und 2300 cm^{-1} , bei 2200 cm^{-1} (NH_3^+) und zwischen 1630 cm^{-1} und 1610 cm^{-1} .

Ebenfalls als Zwitterion liegt das von Quin und Pinion beschriebene 4-(3-Aminopropyl)-5-hydroxyisoxazol (183) vor.

Im IR-Spektrum sind hier Absorptionsbanden von 3600 cm^{-1} bis 2300 cm^{-1} , bei 2100 cm^{-1} (NH_3^+) und bei 1600 cm^{-1} beschrieben⁶⁷⁾.

Auch die UV-Spektren von 178 und 179 zeigen hinsichtlich der Lage des Absorptionsmaximums bei jeweils 247.8 nm gute Übereinstimmung mit 182 (Maxima von 255-261 nm) und 183 (258 nm).

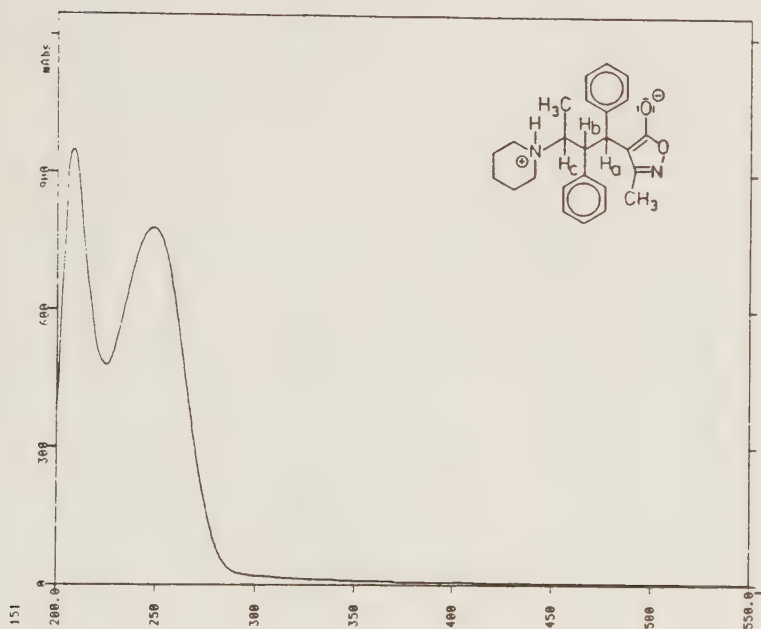


Abb. 39: UV-Spektrum von 179 (Ethanol).

Im ^1H -NMR-Spektrum von 179 liegt das Signal von H(a) bei 3.81 ppm und wird durch die Kopplung mit H(b) in ein Dublett aufgespalten



Abb. 40: 300 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 179 (CDCl_3)

($J_{a/b}=8.3\text{Hz}$). H(b) ist Kopplungspartner von H(a) und H(c). Das zugehörige Signal liegt bei 4.34 ppm und ist in ein Doppeldublett aufgespalten ($J_{b/a}=8.3\text{Hz}$ und $J_{b/c}=5.9\text{Hz}$). H(c) koppelt

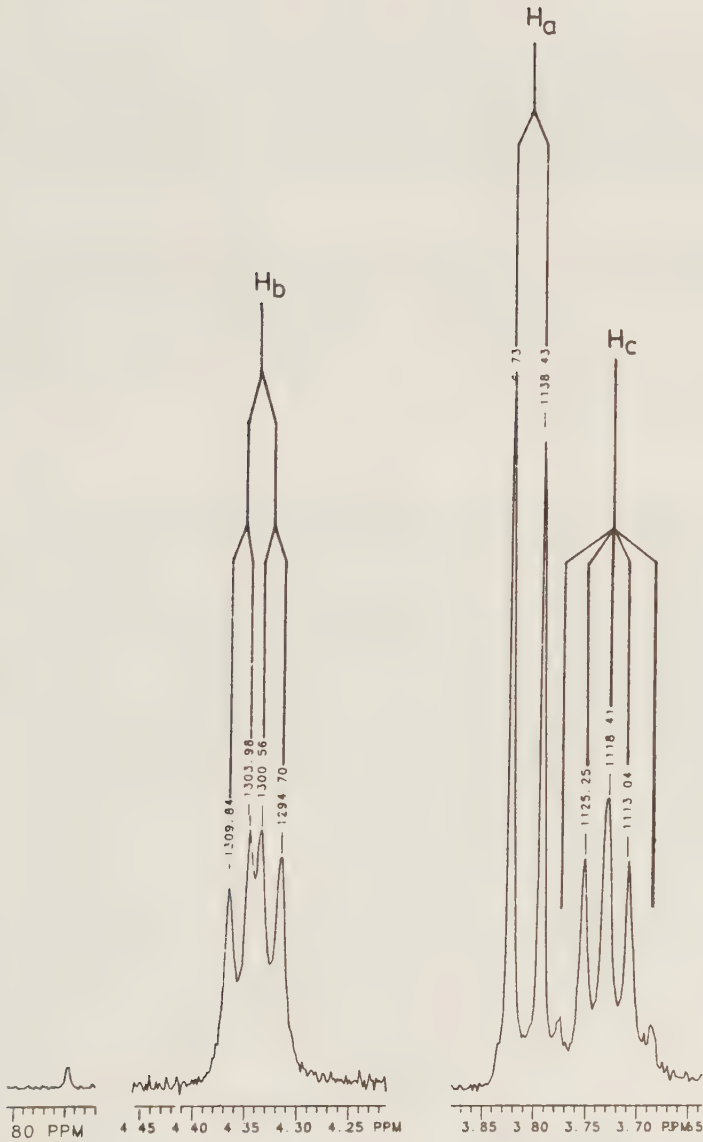


Abb. 41: Ausschnittsvergrößerung des 300 MHz Spektrums von 179.

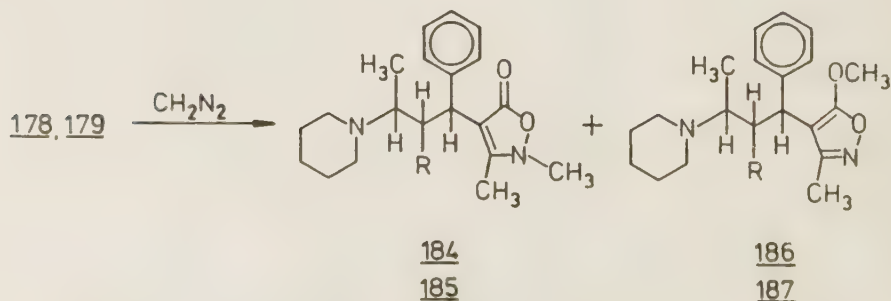
außer mit H(b) noch mit der Methylgruppe ($J_{C/CH_3}=6.8\text{Hz}$), dementsprechend ist das Signal von H(c) bei 3.75 ppm wegen der ähnlichen Kopplungskonstanten in ein Quintett aufgespalten.

Die CH-Form kann somit auch durch das ^1H -NMR-Spektrum ausgeschlossen werden (jedenfalls für eine CDCl_3 -Lösung), denn hierbei hätte H(a) noch einen zweiten Kopplungspartner, der selbst als Dublett auftreten und die Spinmultiplizität des H(a)-Signals weiter modifizieren würde.

15.1.1 Umsetzung von 178 und 179 mit Diazomethan

3,4-disubstituierte 5-Hydroxyisoxazole können mit Diazomethan in die N- und O-Methylderivate überführt werden⁶⁵⁾.

Ich erhielt bei der Umsetzung von 178 und 179 mit einem Überschuß an Diazomethan die Produktgemische 184/186 bzw. 185/187.



$\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$: 178, 184, 186

$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$: 179, 185, 187

Die N-Methylderivate 184 und 185 konnte ich als kristalline Substanzen isolieren, die O-Methylderivate 186 und 187 dagegen - säulenchromatographisch abgetrennt - als farblose Öle.

In den N-Methylderivaten ist die NH-Form der 5-Hydroxyisoxazole fixiert. Man spricht daher besser von 3,4-disubstituierten 5(2H)-Isoxazolonen.

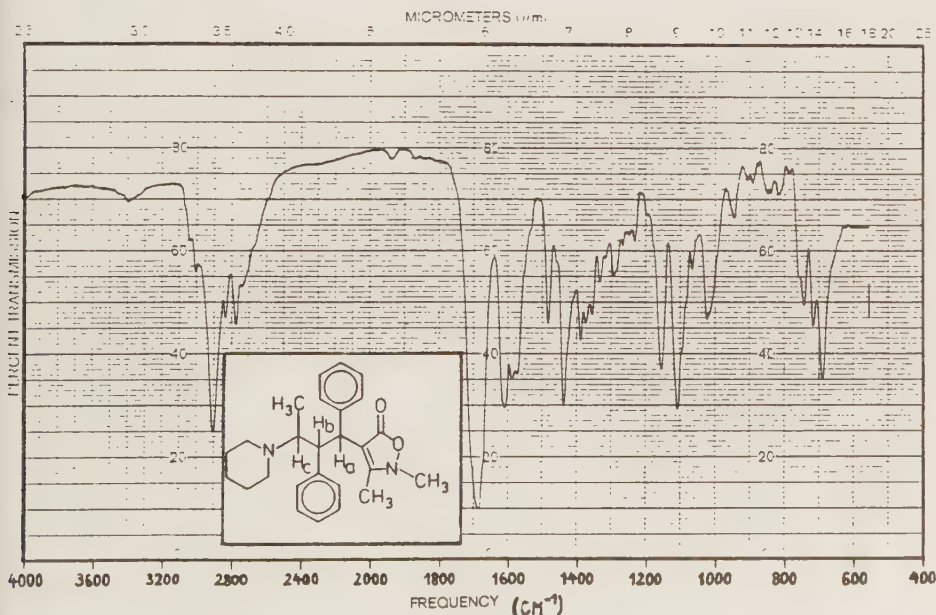


Abb. 42: IR-Spektrum von 185 (KBr).

Im IR-Spektrum dieser Verbindungsklasse sollte eine Carbonylab-
sorption zu beobachten sein. Tatsächlich kann man im IR-Spektrum
von 184 und 185 entsprechende Banden bei 1710 cm^{-1} bzw. 1690 cm^{-1}
erkennen, deren Lage gut mit den von Jacquier et al.⁶⁵⁾ für
N-methylierte 5(2H)-Isoxazolone publizierten Daten überein-
stimmt; außerdem sind die bei 178 und 179 zu beobachtenden breiten
Ammoniumabsorptionsbanden zwischen 3700 cm^{-1} und 2000 cm^{-1} ver-
schwunden.

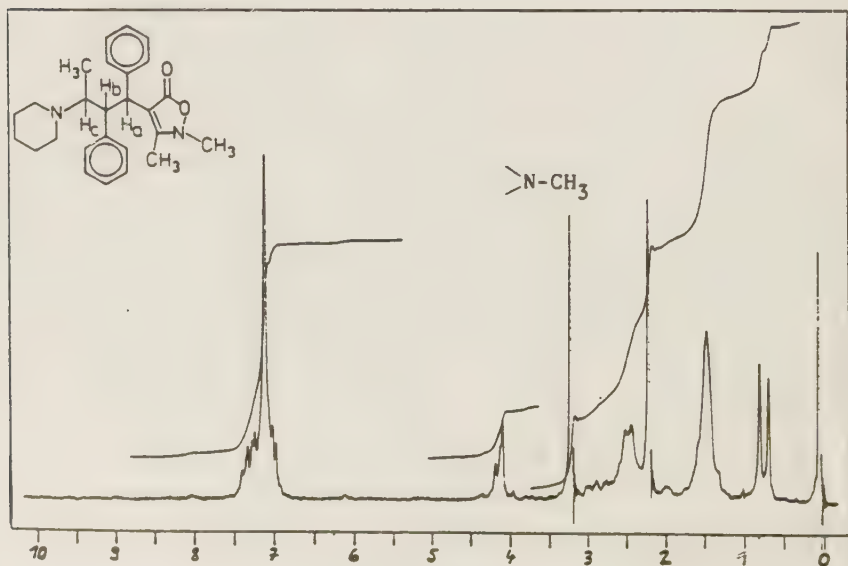


Abb. 43: ^1H -NMR-Spektrum von 185 (CDCl_3).

Im ^1H -NMR-Spektrum von 185 liegt das Signal der N-CH_3 -Gruppe bei 3.13 ppm, die Methylgruppe in Position 3 des Isoxazolonrings erscheint als Singulett bei 2.2 ppm und die terminale Methylgruppe der Seitenkette als Dublett bei 0.8 ppm ($J=7\text{Hz}$).

Bei den O-Methylderivaten 186 und 187 sollten im IR-Spektrum C=O -Absorptionen fehlen. Tatsächlich zeigen 186 und 187 jeweils erst bei 1620 cm^{-1} eine Absorptionsbande, deren Lage wiederum

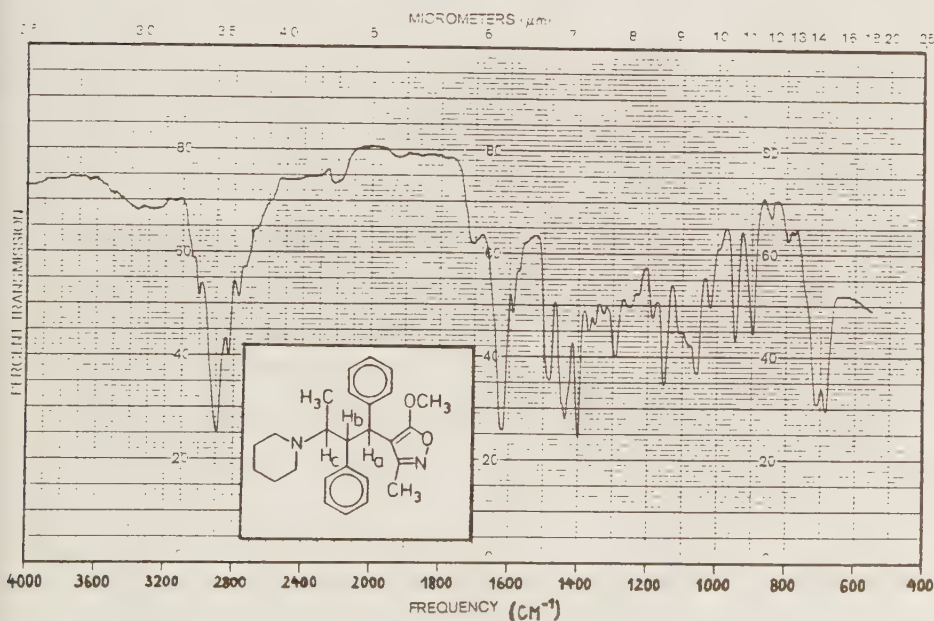


Abb. 44: IR-Spektrum von 187 (KBr).

gut mit den von Jacquier et al. für 5-Methoxyisoxazole publizierten Daten übereinstimmt⁶⁵⁾. Wie bei den N-Methylderivaten treten auch in den IR-Spektren der O-Methylderivate zwischen 3700 cm^{-1} und 2000 cm^{-1} keine Ammoniumabsorptionsbanden auf.

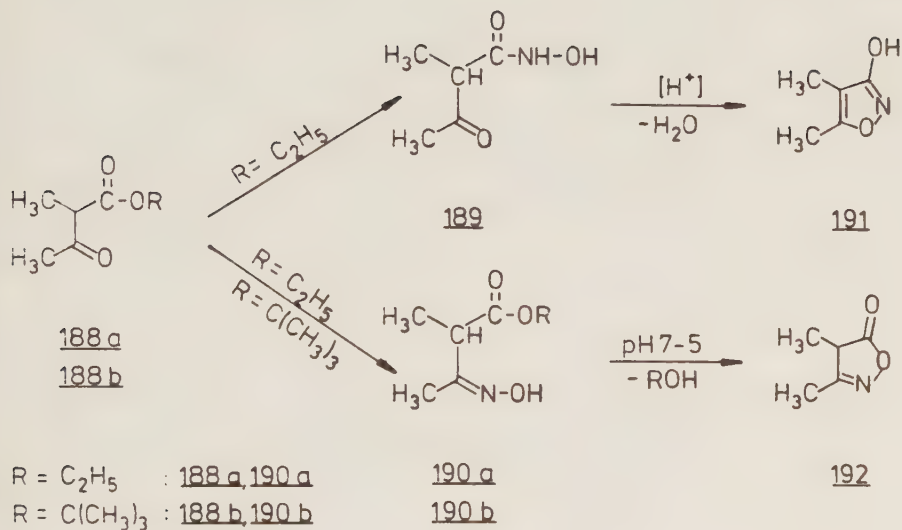
Erwartungsgemäß liegt das Singulett der OCH_3 -Gruppe im ^1H -NMR-Spektrum von 187 in tieferem Feld als das N-CH_3 -Signal von 185, nämlich bei 4.0 ppm.

Das Schema auf Seite 132 zeigt, daß bei der Umsetzung von 157-159 mit Hydroxylamin noch ein zweiter Reaktionsweg möglich ist (Weg B); dieser kann aber ausgeschlossen werden.

Die 3(2H)-Isoxazolone - die überwiegend in der OH-Form vorliegen und deshalb besser als 3-Hydroxyisoxazole* bezeichnet werden (180, 181 und 191) - setzen als Vorstufe die entsprechenden Hydroxamsäuren voraus, aus denen unter Wasserabspaltung im stark sauren Milieu der Isoxazolring geschlossen wird.

Die Vorstufe der 5(4H)-Isoxazolone (z. B. 192) besteht dagegen in den entsprechenden Ketoximen (z.B. 190a, 190b), bei denen bereits im neutralen bis schwach sauren Medium unter Alkoholabspaltung der Ringschluß erfolgt.

*Bekannte Vertreter dieser Verbindungsklasse sind die GABA-Agonisten Muscimol (12) und THIP (13).

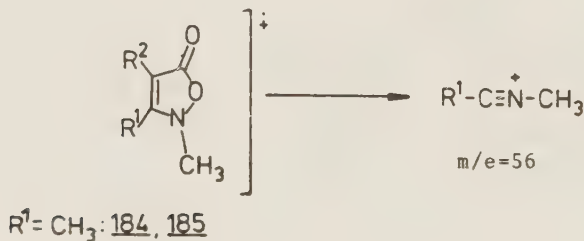


Jacquier et al. konnten zeigen, daß - je nach Wahl der Reaktionsbedingungen - aus 188a sowohl 191 als auch 192 erhalten werden können. Aus dem tert-Butylester 188b hingegen konnten die französischen Autoren nur 192 erhalten, was mit einem sterisch gehinderten Angriff des Hydroxylamins auf den Carbonylkohlenstoff des tert-Butylesters 188b erklärt wurde⁶⁸⁾.

Da bei der Umsetzung von 159 und 158 jeweils identische Produkte 179 erhalten wurden, war demnach auch beim Ethylester 158 unter den angewandten Bedingungen die Bildung des 5-Hydroxyisoxazols bevorzugt.

Einen entscheidenden Hinweis liefert außerdem das Fragmentierungsmuster der N-Methylderivate 184 und 185 in den Massenspektren.

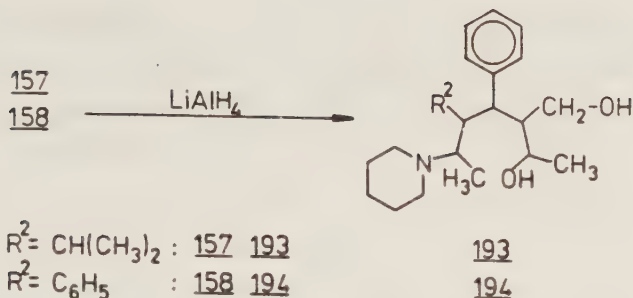
Aubagnac und Bourgeon konnten zeigen, daß bei N-Methylderivaten der 5(2H)-Isoxazolone die Abspaltung eines Bruchstücks $R^1-C\equiv N-CH_3]^+$ eine typische Fragmentierungsreaktion darstellt⁶⁹⁾. Bei 184 und 185 mit $R^1=CH_3$ führt dies zu einem intensiven Peak bei $m/e=56$.



15.2 Umsetzung von 157 und 158 mit Lithiumalanat

Reduktion von 157 und 158 mit $LiAlH_4$ führte zu den Diolen 193 und 194, deren ^1H -NMR-Spektren aber wegen Signalüberlagerungen wenig aussagen.

In den IR-Spektren der beiden Dirole kann man jeweils bei 3320 cm^{-1} eine breite OH-Absorptionsbande erkennen; die Carbonylbanden der Ausgangsverbindungen sind erwartungsgemäß verschwunden.



Die gefundenen Mol.-Massen und die dazu passenden Elementaranalysen bestätigen ebenfalls die angenommene Struktur.

16. Umsetzung von 79 mit Methylmagnesiumjodid

Das 3,4-Dihydro-2-piperidino-2H-pyran 79 trägt in Position 4 eine Methylestergruppe.

Bei der Umsetzung von 79 mit Methylmagnesiumjodid unter den bei der analogen Umsetzung von 57 beschriebenen Bedingungen blieb der Methylester intakt - die Umsetzung verlief ausschließlich unter Ringöffnung und lieferte den γ -Ketoester 195.

Im IR-Spektrum von 195 ist die Esterbande bei 1720 cm^{-1} und die Ketocarboxylbande bei 1680 cm^{-1} zu erkennen.

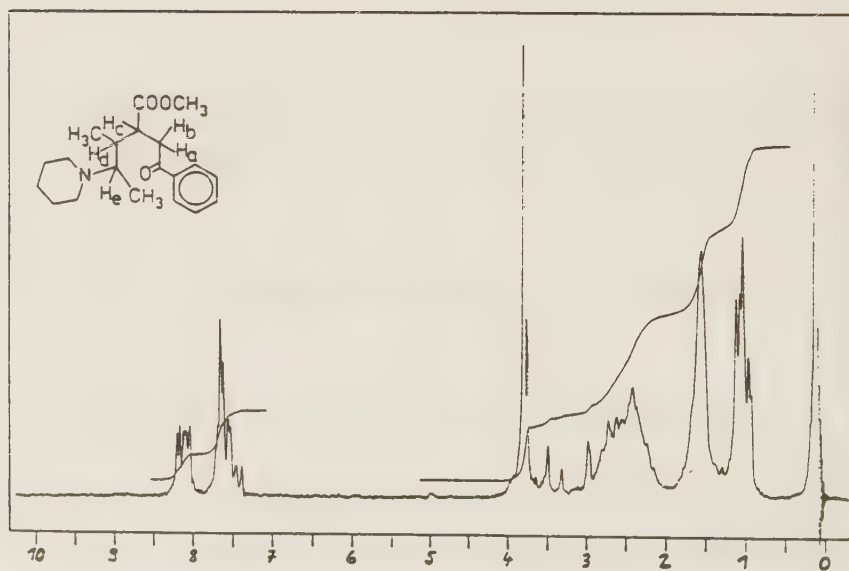
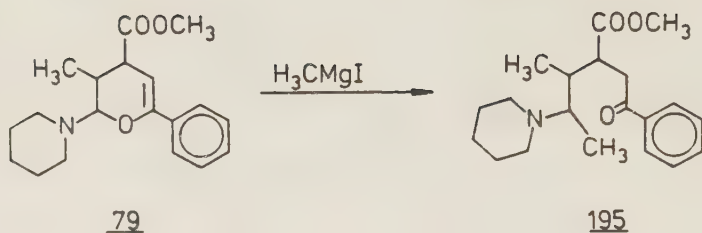


Abb. 45: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 195 (CDCl_3).

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 195 sind die Signale der beiden Methylgruppen als jeweils ein Dublett bei 0.93 ppm ($J=7\text{Hz}$) und 0.97 ppm ($J=5\text{Hz}$) zu beobachten.

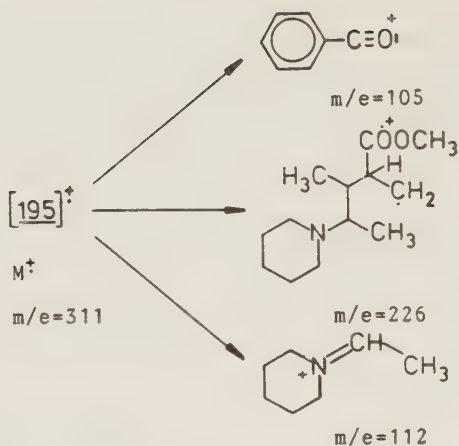
Von den zehn Protonen des Piperidinrings ergeben sechs ein breites Singulett bei 1.47 ppm, die restlichen vier - dem Stickstoff benachbarten - Ringprotonen bilden zusammen mit H(c), H(d) und H(e) ein breites Multiplett zwischen 1.8 und 3.0 ppm.

Gut zu erkennen ist bei 3.7 ppm das Singulett des Methylesters, das aber zusammen mit weiteren Signalen zwischen 3.0 und 4.1 ppm auftritt. Diese Signale können der Lage entsprechend der zum Keton benachbarten CH_2 -Gruppe zugeordnet werden (Ha und Hb), wofür auch die Integration dieses Bereichs mit der Intensität von insgesamt 5 H (3+2) spricht*. Die Signale der aromatischen Protonen sind in der für Arylketone typischen Weise im Verhältnis 3 (7.1-7.7 ppm) : 2 (7.7-8.4 ppm) aufgespalten.

Auch das Massenspektrum gibt Strukturhinweise.

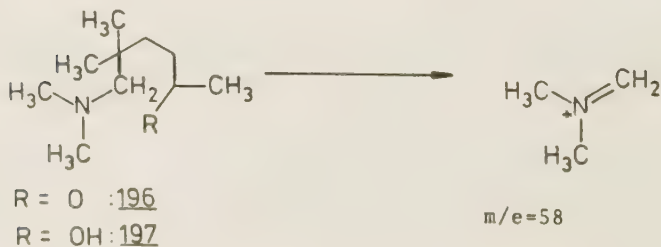
So kann man - neben dem Molpeak bei $m/e=331$ und den Bruchstücken bei $m/e=226$ und $m/e=105$ - das Bruchstück mit $m/e=112$ als Basispeak erkennen.

*Bei 151 und 152 liegen die Signale vergleichbarer CH_2 -Gruppen bei ca. 3.5 ppm.



Dieses Bruchstück tritt bei allen von mir aus den 3,4-Dihydro-2-piperidino-2H-pyranderivaten durch Ringöffnung mit Methylmagnesiumjodid dargestellten Verbindungen (157-159) und auch bei deren Folgeprodukten stets als Basispeak auf.

Entsprechend fanden Fleming und Karger⁵⁸⁾ bei den von ihnen dargestellten Verbindungen 196 bzw. 197 als Basispeak im Massenspektrum das Signal des Bruchstückes $m/e=58$.



Im DC von 195 - das nach der Aufarbeitung als zähes braunes Öl anfällt - sind zwei Flecke bei $R_f=0.65$ und $R_f=0.75$ zu erkennen; die Substanzen ließen sich aber säulenchromatographisch nicht trennen. Vermutlich liegt 195 als Diastereomerengemisch vor.

17. Darstellung und Reaktionen von 2-Ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyrancarbonsäureestern

17.1 Darstellung

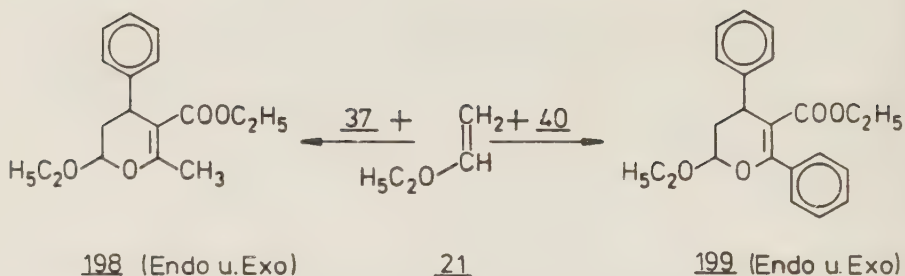
Wie bereits in Kap. 5 gezeigt, reagieren die Enone 37 und 40, sowie 78 und 81 mit dem Enamin 48 glatt zu den entsprechenden 2-Piperidinodihydropyranen.

Mit Ethylvinylether (21) als En-Komponente ließen sich in einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf die 2-Ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyrane 198-201 in guten Ausbeuten darstellen.

Für die Umsetzung mußten allerdings relativ drastische Reaktionsbedingungen (Autoklav, hohe Temperatur) gewählt werden.

So führte die Umsetzung von 37 und 40 mit 21 zu 198 und 199. Bedingt durch die zwei möglichen Orientierungen des Olefins⁷⁰⁾ entstanden bei dieser inversen Diels-Alder-Reaktion 198 und 199 als Diastereomerengemische (endo und exo).

Darum können im DC von 199 zwei Produkte mit ähnlichem Laufverhalten nachgewiesen werden ($R_f=0.65$ und $R_f=0.70$). Daß es sich dabei um



Diastereomere handelt, geht aus den ^1H -NMR-Spektren deutlich hervor. Gut zu erkennen sind zwei Tripletts bei 1.18 und 1.22 ppm für die CH_3 -Gruppe des Ethoxyrestes am C-2. Auch das Signal des C-2 Protons zwischen 4.5 und 5.5 ppm zeigt ein komplexes Kopplungsmuster.

Aus 199 gelang die Isolierung eines Diastereomers durch Versetzen des zähflüssigen Diastereomerengemischs mit Petrolether und längerem Aufbewahren (mehrere Wochen) im Eisfach. Der ausgefallene farblose Niederschlag zeigt nach dem Absaugen und Nachwaschen im DC nur noch eine Löschung bei $R_f=0.65$.

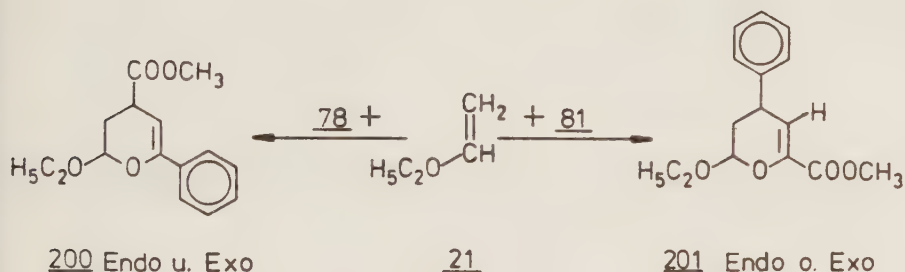
Im ^1H -NMR-Spektrum tritt für die Methylgruppe des Ethoxyrests nur noch ein Triplet bei 1.17 ppm auf, und auch das Signal des C-2 Protons vereinfacht sich zu einem Doppeldublett bei 5.3 ppm. Eine Diastereomerenzuordnung ist so allerdings nicht möglich.

Das IR-Spektrum des kristallinen Isomers mit Banden bei 1675 cm^{-1} und 1620 cm^{-1} paßt gut zur angegebenen Struktur.

Im Massenspektrum von 199 sind - neben anderen Bruchstücken - je-

weils bei $m/e=280$ und $m/e=72$ intensive Peaks zu beobachten, die für eine Retro-Diels-Alder-Reaktion sprechen und ebenfalls als Strukturbeweis gewertet werden können³⁹⁾.

Analog setzten sich auch 78 und 81 mit 21 zu 200 und 201* um.



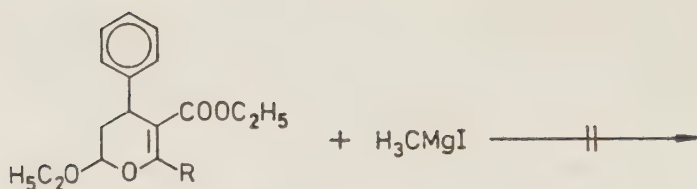
Die 60 MHz ^1H -NMR-Spektren von 200 und 201 bestätigen eindeutig die angegebene Struktur (siehe exp. Teil).

Auch die IR- und Massenspektren sowie die Elementaranalysen stehen im Einklang zur angegebenen Struktur.

17.2 Umsetzung von 198 und 199 mit Methylmagnesiumjodid

Bei der Umsetzung von 198 und 199 mit Methylmagnesiumjodid nach Vorschrift V 5 (siehe exp. Teil) konnte eine Reaktion nicht beobachtet werden. Auch Variationen der Reaktionsbedingungen (5-facher Über-

*Diese Verbindung wurde bereits von Winkler¹⁵⁾ beschrieben.



R = CH₃ : 198

R = C₆H₅ : 199

schuß an CH₃MgI; verlängerte Reaktionszeit) erbrachten keine anderen Ergebnisse.

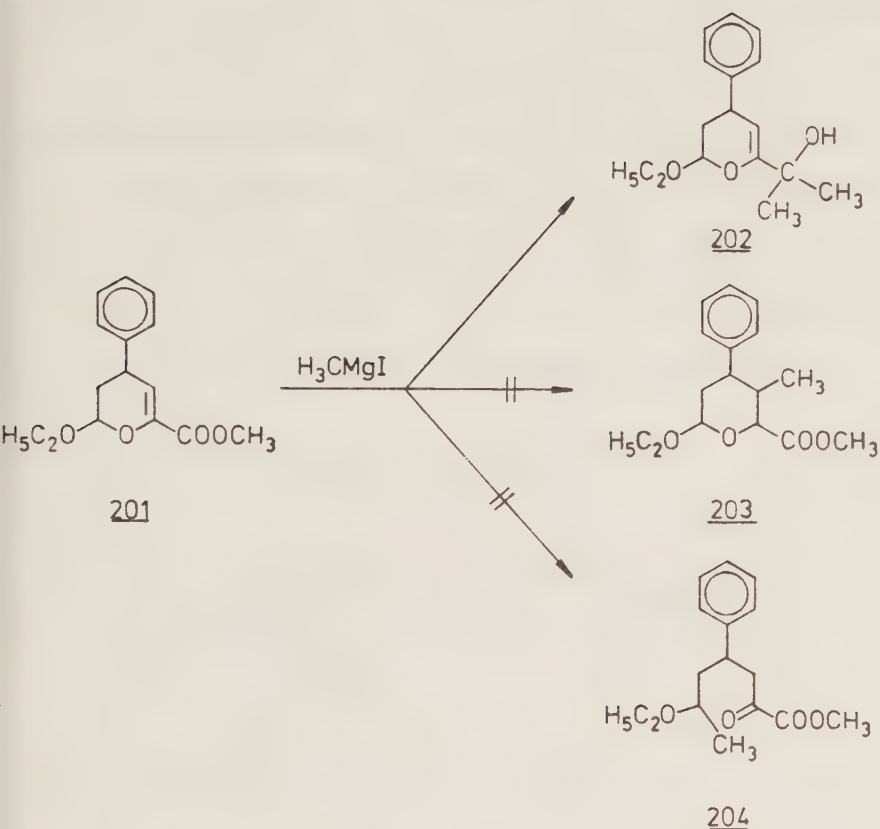
17.3 Umsetzung von 201 mit Methylmagnesiumjodid

Bei der Umsetzung von 201 mit Methylmagnesiumjodid erhielt ich den tertiären Alkohol 202 (siehe Schema auf Seite 153).

203 und 204 können durch ihre Summenformeln C₁₆H₂₂O₄ (Mol.-Masse 278) gegenüber 202 mit der Summenformel C₁₆H₂₂O₃ (Mol.-Masse 262) ausgeschlossen werden.

Die mäßige Ausbeute (26%) dürfte einerseits auf Zersetzungsreaktionen während der Aufarbeitung zurückzuführen sein*, ander-

*202 läßt sich auch in reinem Zustand bei Raumtemperatur an der Luft nur kurze Zeit unzersetzt aufbewahren. In einem evakuierten Gefäß betrug die Haltbarkeit im Eisfach mehrere Monate.



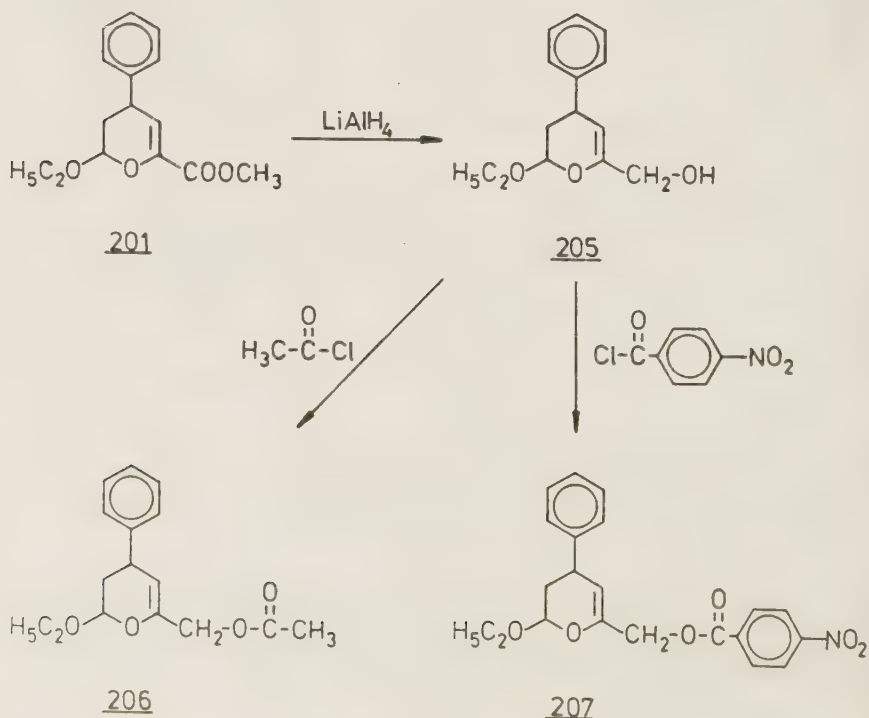
seits verblieb in der Mutterlauge noch ein erheblicher Teil an 202, welcher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Das IR-Spektrum mit einer breiten OH-Absorptionsbande bei 3400 cm^{-1} und der Doppelbindungsbande des Dihydropyranrings bei 1670 cm^{-1}

paßt gut zur Struktur 202.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist für den tertiären Alkohol das Singulett bei 1.4 ppm charakteristisch, das die beiden Methylgruppen repräsentiert. Das OH-Signal liegt - wie man nach D_2O -Zugabe erkennen kann - zwischen 1.5 und 2.6 ppm. Die Signale des olefinischen und des C-2 Protons sind liegen zwischen 4.8 und 5.3 ppm.

17.4 Umsetzung von 201 mit Lithiumalanat

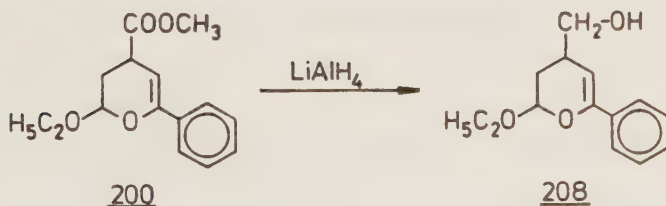


Bei der Umsetzung von 201 mit Lithiumalanat in absol. Diethylether blieb das O,O-Acetal intakt, und ich erhielt den primären Alkohol 205 als farbloses Öl in 75proz. Ausbeute.

Die spektroskopischen Daten und auch die Elementaranalysen passen gut zur angegebenen Struktur 205.

Zur weiteren Charakterisierung stellte ich aus 205 das Acetat 206 und das p-Nitrobenzoat 207 her, deren Spektraldaten und Elementaranalysen die jeweils angegebene Struktur bestätigen.

17.5 Umsetzung von 200 mit Lithiumalanat



Analog zu 201 reagierte auch 200 mit Lithiumalanat zum primären Alkohol 208.

Im IR-Spektrum von 208 liegt eine breite OH-Bande bei 3350 cm^{-1} . Die intensive Estercarbonylbande der Ausgangsverbindung 200 ist

verschwunden, die Doppelbindung des Dihydropyranrings liegt bei 1640 cm^{-1} .

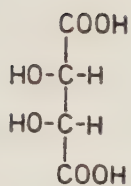
^1H -NMR-Spektrum, Massenspektrum und Elementaranalyse entsprechen den Erwartungen.

18. Versuche zur Darstellung eines 3,4-Dihydro-2H-pyran-5,6-dicarbonsäuredimethylesters

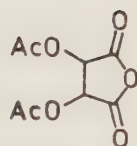
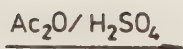
Nachdem die Synthese von 2-Ethoxy- und 2-Piperidino-3,4-dihydro-2H-pyranen mit Carbonsäureestergruppen in 4-, 5- oder 6-Stellung in der beschriebenen Weise gelungen war, versuchte ich ein 2-Ethoxy- und 2-Piperidino-3,4-dihydro-2H-pyran darzustellen, welches in 5- und 6-Stellung eine Carbonsäureestergruppe tragen sollte (214a bzw. 214b).

Entsprechend den bisher durchgeführten Synthesen sollte dazu als Enon der Diester 213 mit dem Enolether 21 bzw. dem Enamin 48 umgesetzt werden.

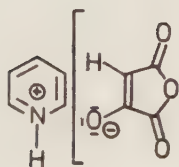
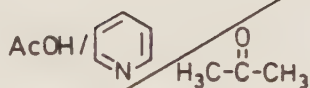
Den bisher noch nicht beschriebenen Diester 213 konnte ich aus der literaturbekannten⁷¹⁾ Dicarbonsäure 212 durch Veresterung mit Diazomethan in 75proz. Ausbeute erhalten.



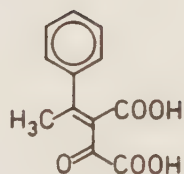
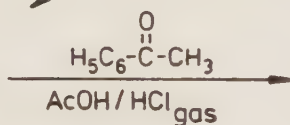
209



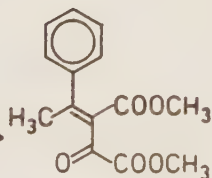
210



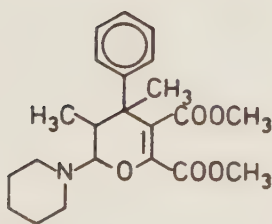
211



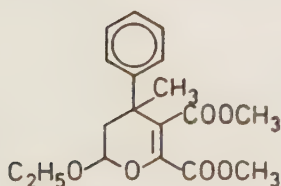
212



213



214b



214a

+ 48

+ 21

Das ^1H -NMR-Spektrum von 213 zeigt erwartungsgemäß ein einfaches Bild. Im aliphatischen Bereich sind drei Singulettts zu erkennen, wobei das Signal bei 2.1 ppm der Methylgruppe an der Doppelbindung zugeordnet werden kann, die Signale bei 3.77 und 4.3 ppm stammen von den beiden Carbonsäuremethylestergruppen. Die fünf aromatischen Protonen ergeben ein scharfes Singulett bei 7.4 ppm.

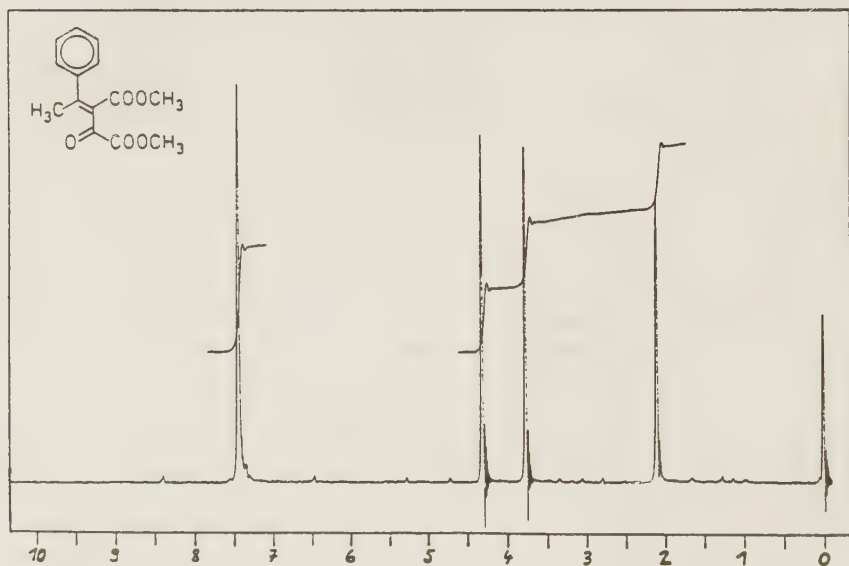


Abb. 46: ^1H -NMR-Spektrum von 213 (CDCl_3).

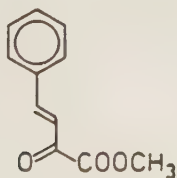
Das IR-Spektrum zeigt im Carbonylbereich Banden bei 1780 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} und 1660 cm^{-1} .

Massenspektrum und Elementaranalyse entsprechen den Erwartungen.

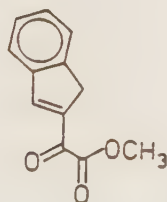
213 konnte allerdings weder mit 21 noch mit 48 zur Reaktion gebracht werden; die Darstellung von 214a und 214b ist also nicht gelungen.

19. Darstellung und Folgereaktionen von 218

Verknüpft man im Benzylidenbrenztraubensäuremethylester (81) das C-3 Atom über eine CH_2 -Brücke mit dem ortho-Kohlenstoffatom des Benzolrings, so kommt man zum bisher noch nicht beschriebenen α -Ketoester 218.



81

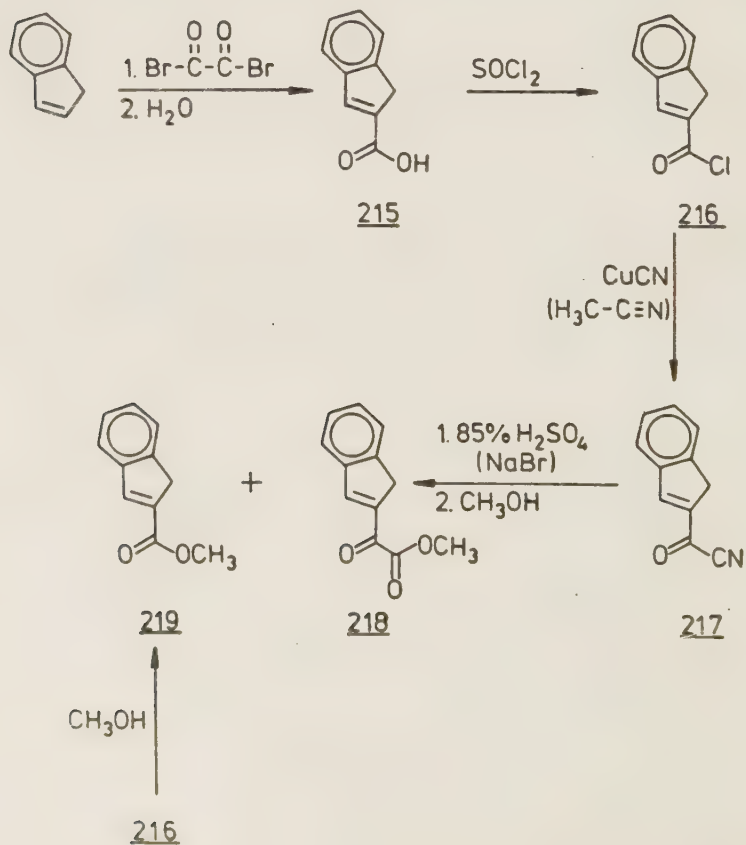


218

Es sollte eine Methode zur Darstellung von 218 entwickelt werden, um dann - analog zu den mit 81 ausgeführten Reaktionen - Umsetzungen mit Enaminen und Enolethern vorzunehmen.

19.1 Darstellung

Zur Synthese des α -Ketoesters 218 schlug ich folgenden Weg ein:



Die Darstellung der 2-Indencarbonsäure (215) gelang nach einer Vorschrift von Treibs und Orttmann⁷²⁾. Durch rückfließendes Erhitzen von 215 in Thionylchlorid ließ sich das Säurechlorid 216 gewinnen⁷³⁾. Der Austausch von Chlorid gegen Cyanid gelang durch Erhitzen von 216 mit CuCN in Acetonitril, wobei das Acylcyanid 217 in 80proz. Ausbeute entstand.

Im IR-Spektrum ist die Nitrilbande bei 2220 cm^{-1} charakteristisch. Weitere Banden sind bei 1640 cm^{-1} (ungesättigtes Keton) und 1600 cm^{-1} zu beobachten.

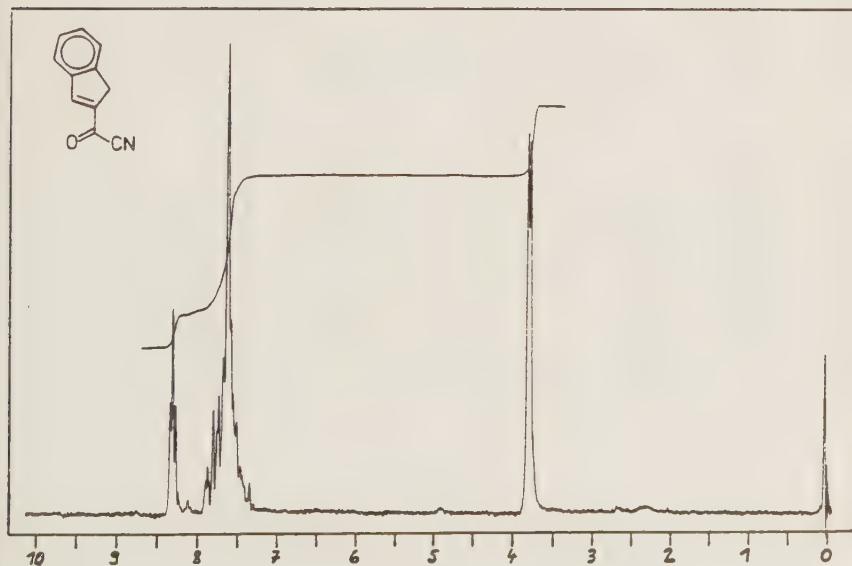


Abb. 47: ^1H -NMR-Spektrum von 217 (CDCl_3).

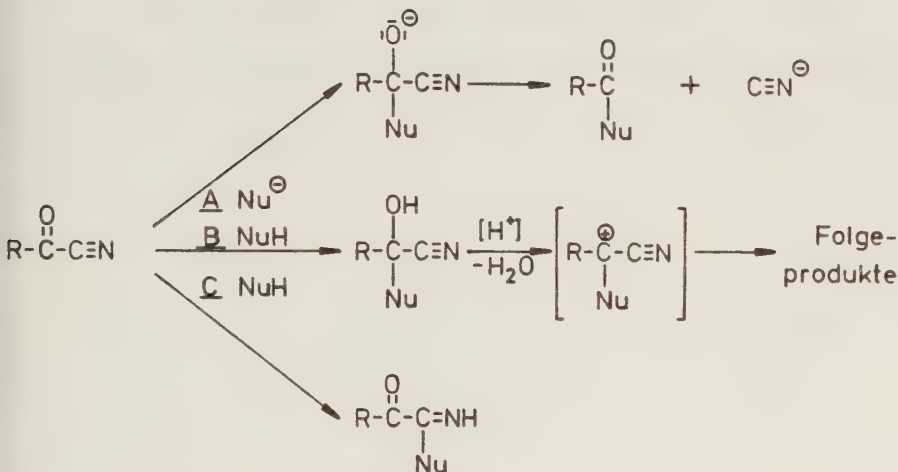
Das ^1H -NMR-Spektrum ist einfach zu interpretieren: das Signal bei 3.78 ppm stammt von der CH_2 -Gruppe und ist durch eine Allylkopplung ($J=2\text{Hz}$) mit dem olefinischen Proton in ein Dublett aufgespalten. Die vier aromatischen Protonen absorbieren zwischen 7.25 und 8.0 ppm, das Signal des olefinischen Protons liegt bei 8.3 ppm und ist der Allylkopplung entsprechend in ein Triplett aufgespalten. Einen Überblick über die Lage der Signale von 216-220 gibt Tabelle 6.

Tab. 6: Übersicht der ^1H -NMR-Daten von 216-220

	$-\text{CH}_2-$ ppm	$-\text{OCH}_3$ ppm	$-\text{NH}_2$ ppm	arom. H ppm	olef. H ppm
<u>216</u>	3.77	----	-----	7.3 -7.8	8.1
<u>217</u>	3.78	----	-----	7.25-8.0	8.3
<u>218</u>	3.78	3.87	-----	7.2 -7.9	8.2
<u>219</u>	3.7	3.87	-----	7.2 -7.75	7.78
<u>220</u>	3.8	----	5.5-6.5	6.8 -8.0	8.75

Acylcyanide sind vielseitig verwendbare Ausgangssubstanzen, bei denen man - bedingt durch die direkte Nachbarschaft - gesteigerte elektrophile Eigenschaften der Carbonyl- und der Nitrilgruppe fin-

det⁷⁴⁾. Acylcyanide können mit Nucleophilen (Nu^- bzw. NuH) verschieden reagieren:



Auf dem Weg C läßt sich im stark sauren Medium eine Addition des Nucleophils an die Nitrilgruppe erreichen. Deshalb gelang in Anlehnung an eine Vorschrift von Photis⁷⁵⁾ die Darstellung von 218 aus 217 in 85proz. Schwefelsäure und Methanol. Nach Aufarbeiten des Reaktionsansatzes konnte man im DC zwei Produkte erkennen. Der Fleck bei $\text{Rf}=0.55$ stammte von 218, der Fleck mit $\text{Rf}=0.79$ von dem in einer Konkurrenzreaktion nach Weg A entstandenen 2-Indencarbonsäuremethylester (219), wie sich durch Vergleich einer aus 216 und Methanol hergestellten authentischen Probe von 219

zeigen ließ⁷⁶⁾.

219 störte bei der Reindarstellung von 218, da es beim Umkristallisieren der Rohsubstanz bereits bei der dritten Nachkristallisation zusammen mit 218 aus der Mutterlauge auskristallisierte.

Die Ausbeute an dünnsschichtchromatographisch reinem 218 betrug daher nur rund 30%.

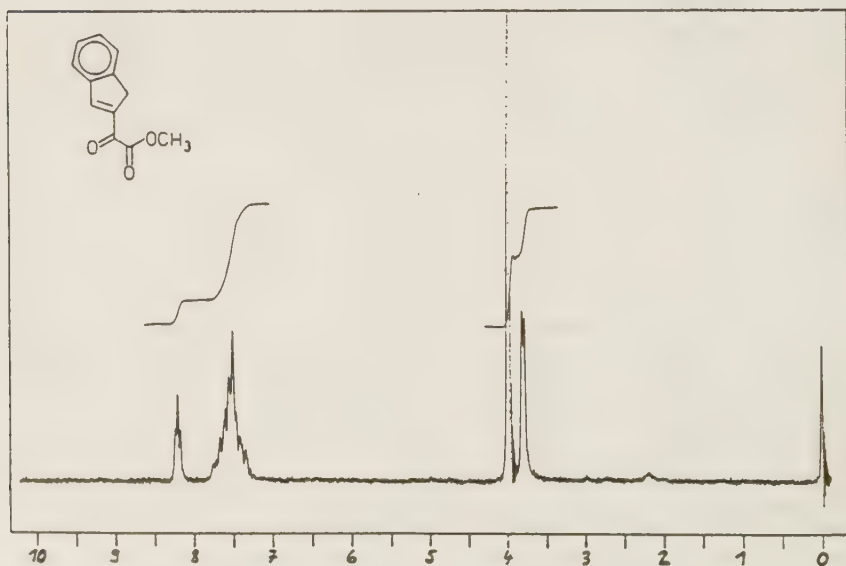
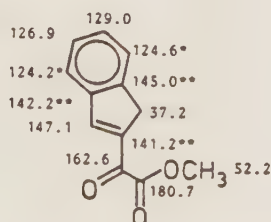


Abb. 48: ¹H-NMR-Spektrum von 218 (CDCl₃).

Das ¹H-NMR-Spektrum von 218 zeigt im aliphatischen Bereich

nur zwei Signale, nämlich das Dublett der CH_2 -Gruppe bei 3.78 ppm ($J=2\text{Hz}$) und das Singulett der OCH_3 -Gruppe bei 3.87 ppm. Die Lage der übrigen Signale kann Tab. 6 entnommen werden.

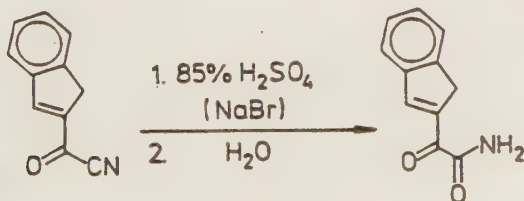
Im ^{13}C -NMR-Spektrum sind die beiden Carbonylkohlenstoffe jeweils als Singulett bei 180.7 ppm (Keton) und 162.6 ppm (Ester) zu erkennen. Die Signallage stimmt gut mit Literaturwerten überein⁷⁶⁾.



218

*,**Signale eventuell vertauscht

Das IR-Spektrum mit Banden bei 1720 cm^{-1} (Ester), 1640 cm^{-1} (ungesättigtes Keton) und 1600 cm^{-1} paßt - zusammen mit dem Massenspektrum und der Elementaranalyse - gut zur angegebenen Struktur.

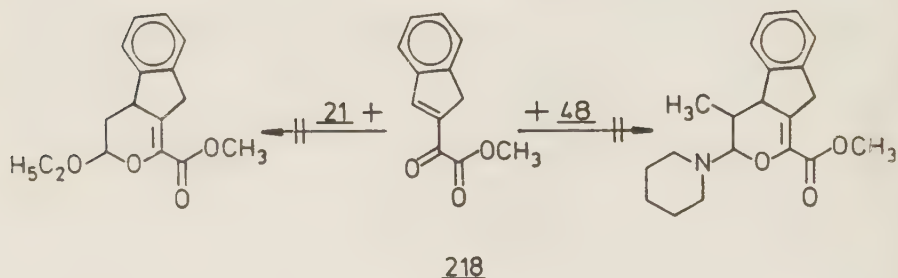


217

220

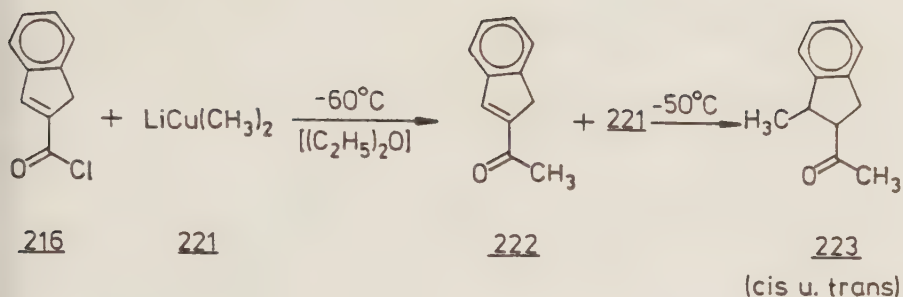
Die Darstellung des α -Ketosäureamids 220 gelang, indem man 217 unter den bei der Darstellung von 218 beschriebenen Bedingungen nicht mit Methanol, sondern mit Wasser umsetzte.

19.2 Versuche zur Umsetzung von 218 mit Enolethern, Enaminen und Silylenolethern

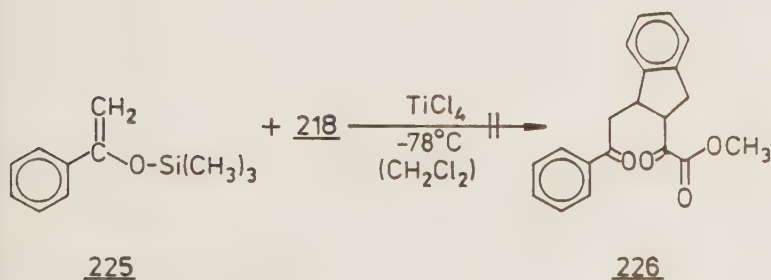


218 konnte weder mit dem Enolether 21 noch mit dem Enamin 48 zur Reaktion gebracht werden. Selbst mehrtägiges Erhitzen der Reaktionspartner in absol Toluol (bzw. mit überschüssigem 21 im Autoklaven) führte - von Zersetzungsprodukten abgesehen - nicht zu einem isolierbaren Reaktionsprodukt.

Durch den Einfluß der α -Ketoestergruppe sollte die Doppelbindung im Fünfring von 218 für Additionsreaktionen - wie z. B. Michael-Additionen - geeignet sein. So erhielten Marx und Cringle⁷³⁾ durch Zugabe von 216 zu einer Lösung von 221 in absol. Diethylether bei



-60°C das 2-Acetylindean 222 in 87proz. Ausbeute. Bei -50°C kam die Aktivierung der Doppelbindung zum Ausdruck: die Autoren erhielten dann das Additionsprodukt 223 (cis und trans). Da die 1,4-Addition von Cupraten an Enone und Michael-Additionen verwandte Reaktionen sind⁷⁷⁾, versuchte ich eine TiCl_4 -kataly-

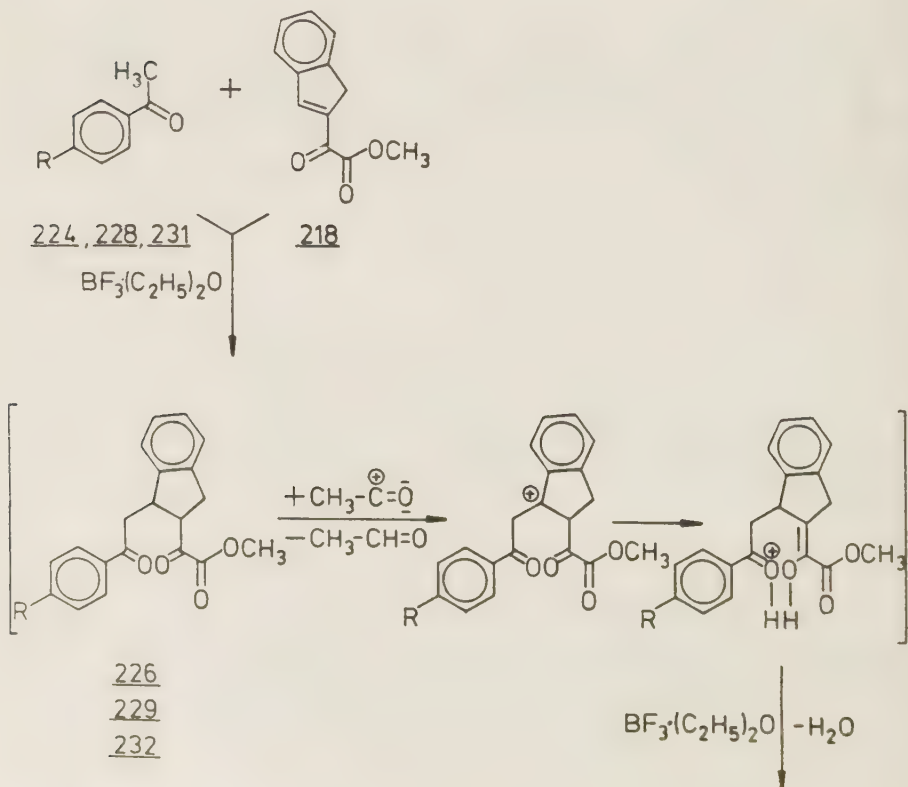


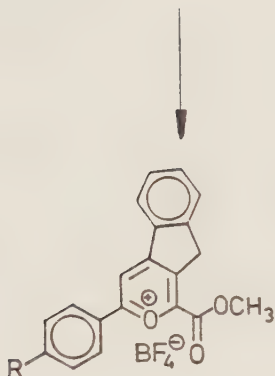
sierte Addition des Silylenolethers 225 an 218; anschließende Hydrolyse sollte dann zum 1,5-Diketon 226 führen. Leider verlief

auch dieser Versuch erfolglos.

19.3 Darstellung von Pyryliumsalzen aus 218

Daß bei 218 dennoch eine Michael-Addition möglich ist, zeigte die Umsetzung von 218 mit 224, Bortrifluorid-Diethyletherkomplex und Acetanhydrid, bei der ich das Pyryliumsalz 227 erhielt.





R= H : 224, 226, 227
R= OCH₃ : 228, 229, 230
R= Cl : 231, 232, 233

227
230
233

Bei dieser Umsetzung reagiert 224 unter dem Einfluß der Lewis-Säure in einer Michael-Addition mit 218 zum 1,5-Diketon 226, das dann unter Eliminierung eines Hydridions und unter Wasserabspaltung in das Pyryliumsalz 227 übergeht.

Als Hydridionenakzeptor fungiert wahrscheinlich das aus Acetanhydrid und Bortrifluorid-Diethyletherkomplex gebildete "Acetylkation", das zum Acetaldehyd reduziert wird⁷⁸⁾.

Die Pyryliumsalze 227, 230 und 233 zeigen bei Tageslicht, vor allem aber im langwelligen UV-Licht bei 366 nm eine sehr intensive gelbe Fluoreszenz.

Im ¹H-NMR-Spektrum von 227* liegt das Singulett der OCH₃-Gruppe

*gemessen in CDCl₃/TFA

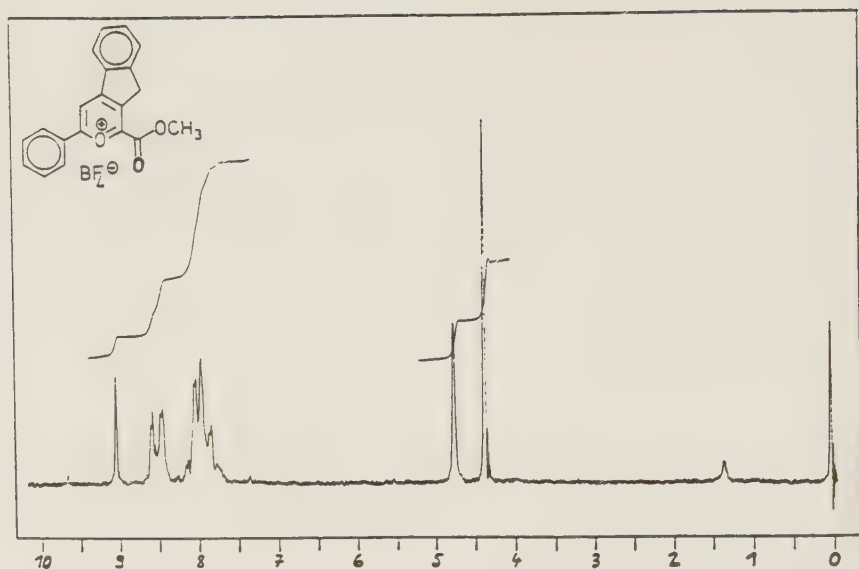


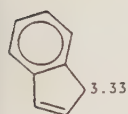
Abb. 49: ^1H -NMR-Spektrum von 227 (CDCl_3/TFA).

bei 4.37 ppm, das Singulett der CH_2 -Gruppe bei 4.47 ppm.

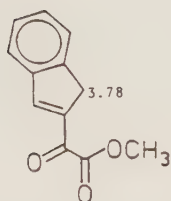
Im Vergleich zum Spektrum von 218* bedeutet das eine Tieffeldverschiebung von 0.5 bzw. 0.99 ppm. Das Proton des Pyryliumrings absorbiert als Singulett bei 9.05 ppm.

Die zunehmend entschirmende Wirkung auf die CH_2 -Gruppe durch Anellierung eines aromatischen Ringes, der in 227 außerdem noch eine positive Ladung trägt, läßt sich beim Vergleich der Verschiebungswerte der Reihe Inden⁷⁹⁾ - 218 - Fluoren⁷⁹⁾ - 227 gut erkennen:

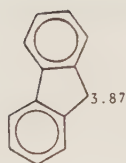
*gemessen in CDCl_3



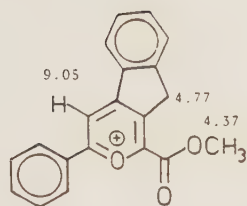
Inden



218



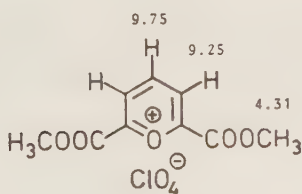
Fluoren



227

Abb. 50: Vergleich von ^1H -NMR-Daten (ppm).

Das OCH_3 - und das Piryliumringprotonensignal bei 4.37 bzw. 9.05 ppm passen gut zu den bei 234 gefundenen Werten⁸⁰⁾.



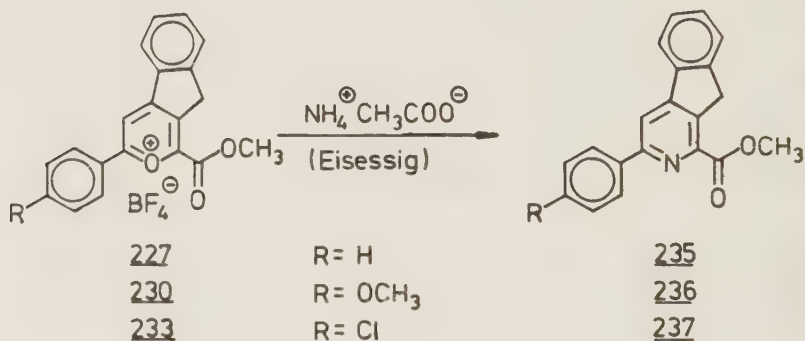
234

19.4 Umwandlung der Piryliumsalze in Pyridinderivate

Wie schon A. Baeyer⁸¹⁾ gefunden hat, lassen sich 2,4,6-trisubstituierte Piryliumsalze durch Erwärmen mit wässriger Ammoniumcar-

bonatlösung in Pyridine überführen.

Ich konnte aus 227, 230 und 233 durch Erwärmen mit Ammoniumacetat in Eisessig die Pyridincarbonsäureester 235-237 in guten Ausbeuten erhalten.



Das ¹H-NMR-Spektrum von 235 zeigt das von 227 her bekannte Bild, wobei die Signale allerdings wegen der fehlenden positiven Ladung im Heteroaromaten alle hochfeldverschoben sind.

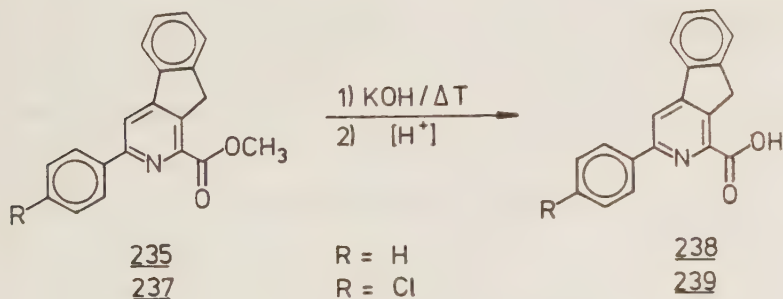
So liegt das OCH₃-Signal bei 4.1 ppm und das CH₂-Signal bei 4.37 ppm; das Singulett des Pyridinringprotons kann man bei 8.27 ppm erkennen. Das in F₃C-COOD aufgenommene Spektrum wird dem von 227 wieder ähnlicher, da jetzt der Pyridinring durch die Protonierung des Ringstickstoffs eine positive Ladung trägt. Das Methylestersignal liegt jetzt bei 4.43 ppm, das CH₂-Signal bei 4.47 ppm und das Signal des Pyridiniumringprotons bei 8.77 ppm. 235 und sein mit Trifluoressigsäure gebildetes Salz lassen sich hinsichtlich der abschirmenden Wirkung auf die Protonen der

CH₂-Gruppe in der auf Seite 171 aufgeführten Reihe zwischen Fluoren und 227 einordnen.

Im IR-Spektrum liegt die Estercarbonylbande bei 1700 cm⁻¹.

Das Massenspektrum und die Elementaranalysen stimmen ebenfalls mit der angegebenen Struktur überein.

Aus 235 und 237 ließen sich durch Erhitzen in ethanol. Kalilauge und anschließendes Ansäuern die Carbonsäuren 238 und 239 erhalten.



Im IR-Spektrum von 238 ist von 3700 cm⁻¹ bis 2500 cm⁻¹ eine breite OH-Absorptionsbande zu beobachten. Die C=O-Bande der Carbonsäure liegt bei 1750 cm⁻¹.

Im ¹H-NMR-Spektrum fehlt erwartungsgemäß das Methylestersignal;

im aliphatischen Bereich kann man nur das CH_2 -Signal erkennen.
Das Signal des Pyridinringprotons liegt bei 8.35 ppm.

20. Parmakologische Untersuchungen

20.1 Untersuchungen auf ZNS-Wirksamkeit

57, 61, 80, 157, 158 und 235 wurden im Verhaltenstest nach Irwin⁸²⁾ an NMRI-Mäusen auf zentrale Wirksamkeit geprüft. Bei einer Dosierung von 300 mg/kg i.p. ließen sich bei keiner der Substanzen Symptome einer zentralen Wirkung feststellen.

Im Writhing-Test⁸³⁾ zeigten 80, 157, 158 und 235 hemmende Wirkung,

Tab. 7: ED_{50} -Werte "writhing"-Test ($p \leq 0.05$)

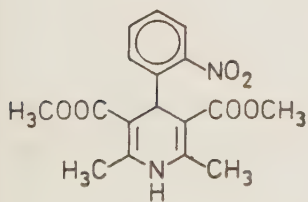
Substanz	ED_{50} -Wert (mg/kg)	
<u>80</u>	67.5	(23.6 - 193.4)
<u>157</u>	210.0	(73.0 - 604.2)
<u>158</u>	156.0	(62.1 - 391.9)
<u>235</u>	186.0	(57.9 - 597.8)
ASS	144.0	(70.6 - 293.4)
Indometacin	46.0	(15.3 - 138.0)
Phenylbutazon	240.0	(117.1 - 492.0)

die als analgetische Wirksamkeit gedeutet werden könnte. Allerdings sind die Einzelwerte zu Ermittlung der ED_{50} schlecht reproduzierbar und lassen keine Dosis-Wirkungsbeziehung erkennen. Das drückt sich in weiten Vertrauensgrenzen aus. Die gleichen Charakteristika zeigen die sogenannten schwachen Analgetica bzw. die Antiphlogistica wie Acetylsalicylsäure, Indometacin und Phenylbutazon (siehe Tab. 7).

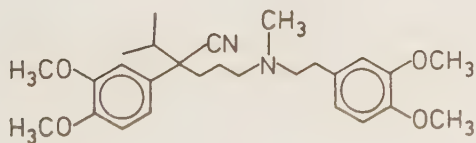
20.2 Einfluß auf Calciumkanäle bzw. α -Rezeptoren in der Zellmembran

57, 58, 60, 98 und 99 wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf Phenylephrin- und durch Kaliumdepolarisation induzierte Kontraktionen von isolierten helikalen Aortenstreifen der Ratte untersucht.

Die durch Kaliumdepolarisation induzierten Kontraktionen wurden durch die Testsubstanzen nicht oder für die relativ hohe Konzentration von 10^{-5} Mol/l nur mäßig gehemmt. Für 57 betrug die Hemmung etwa 20%, für 98 etwa 30% und für 99 etwa 35%. Vergleichsweise



136



240

führen Standardsubstanzen wie Nifedipin (136) in der Konzentration 10^{-7} Mol/l oder Verapamil (240) in der Konzentration 10^{-6} Mol/l in diesem Versuch zu einer vollständigen Hemmung der induzierten Kontraktionen.

Die durch Phenylephrin ausgelösten Kontraktionen wurden durch 57, 58 und 60 nicht beeinflusst und durch 98 und 99 nur geringfügig gehemmt (ca. 15%).

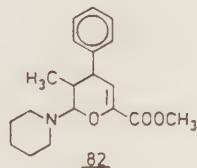
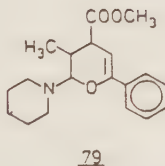
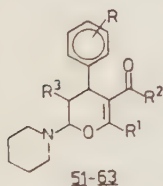
Aufgrund dieser Untersuchungen muß man annehmen, daß diese Substanzen weder einen Einfluß auf die Calciumkanäle noch auf die α -Rezeptoren in der Zellmembran haben.

Die pharmakologischen Prüfungen des Einflusses von 101, 102, 133, 134 und 135 auf α -Rezeptoren oder Calciumkanäle sind noch nicht abgeschlossen.

Außerdem werden diese Verbindungen in einem Screening auf zentrale und antimikrobielle Effekte untersucht und ihre Wirkungen auf Stoffwechsel, Immunsystem und Magen-Darm-Trakt geprüft. Auch hier stehen die Ergebnisse noch aus.

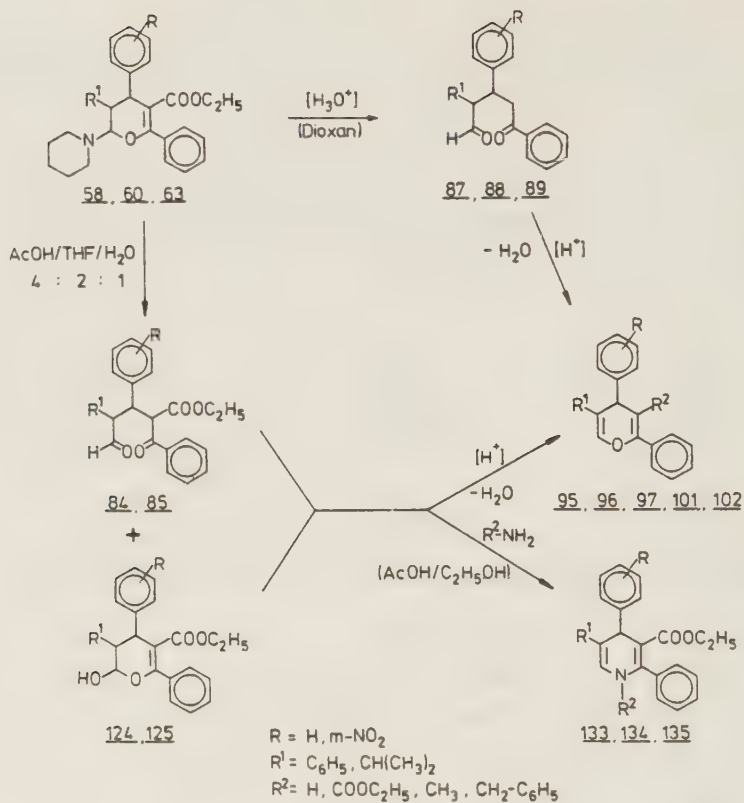
21. Zusammenfassung

Aus Enaminen und akzeptorsubstituierten Enonen ließen sich die 3,4-Dihydro-2-piperidino-2H-pyrane 51-63, 79 und 82 in guten Ausbeuten darstellen.

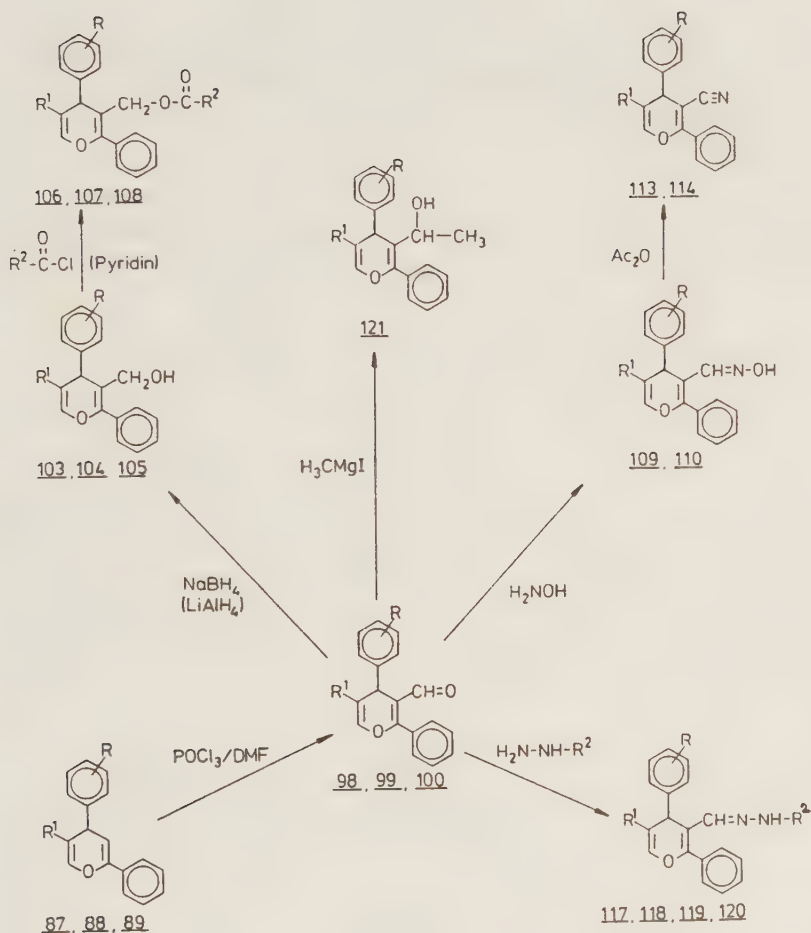


Es entstanden ausschließlich endo/trans-Addukte, die in Lösung in der $^2H_3$ -Konformation vorliegen.

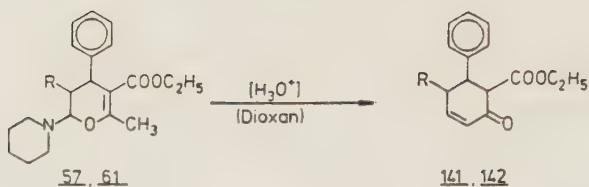
Hydrolyse der 6-Phenylsubstituierten Dihydropyrane 58, 60 und 63 mit verdünnter Salzsäure in Dioxan lieferte die δ -Ketoaldehyde 87, 88 und 89; bei der Hydrolyse von 58 und 60 in Eisessig/THF/H₂O entstanden Gemische aus 84/124 bzw. 85/125. Durch sauer katalysierte Wasserabspaltung entstanden aus 87-89 die 4H-Pyrane 95-97; aus 84/124 bzw. 85/125 die 4H-Pyran-3-carbonsäureester 101 und 102. Umsetzung von 84/124 und 85/125 mit primären Aminen in Ethanol/Eisessig führte zu den 4-Aryl-1,4-dihydropyridincarbonsäureestern 133-135.



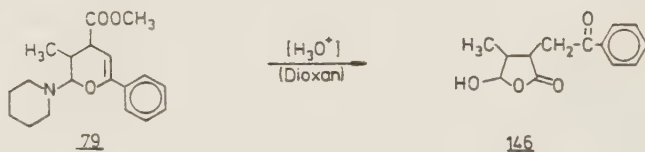
Durch eine Vilsmeier-Reaktion gelang die Darstellung der 4H-Pyran-5-carbaldehyde 98-100, die mit nucleophilen Reagentien zu Folgeprodukten umgesetzt wurden.



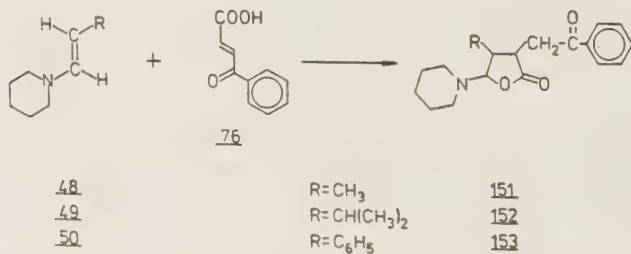
Bei der Hydrolyse der 6-Methylsubstituierten Dihydropyrane 57 und 61 mit verdünnter Salzsäure in Dioxan entstanden die Cyclohexenoncarbonsäureester 141 und 142.



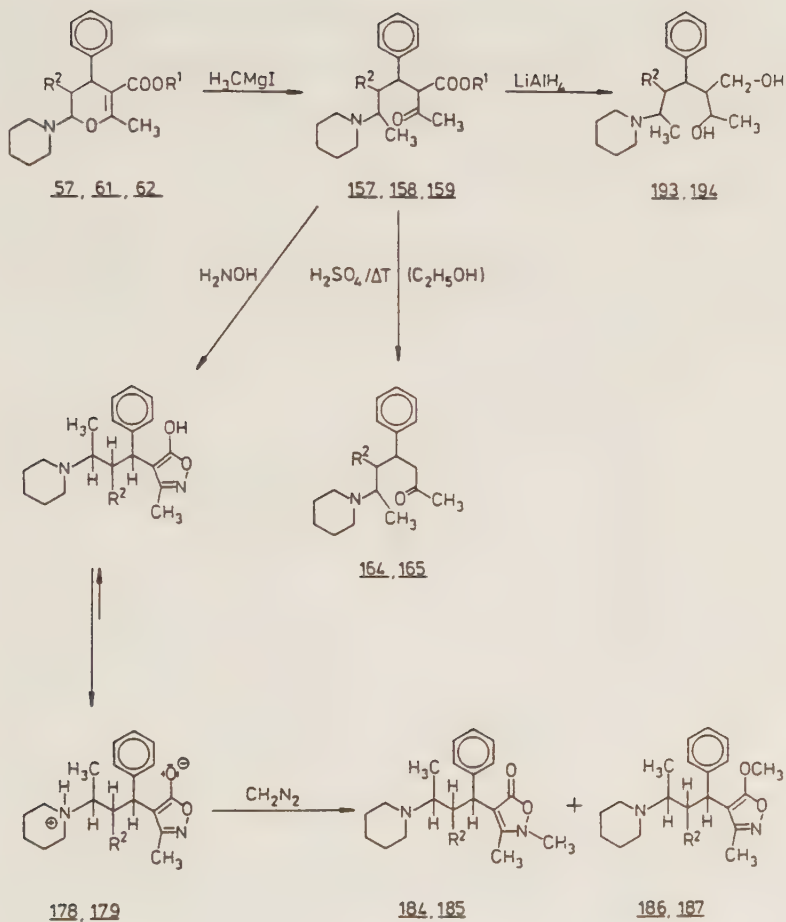
Unter gleichen Bedingungen reagierte 79 zum 4,5-Dihydro-5-hydroxy-2 (3H)-furanon 146.



Bei der Umsetzung der Carbonsäure 76 mit den Enaminen 48-50 konnten die 4,5-Dihydro-5-piperidino-2(3H)-furanone 151-153 isoliert werden - die ersten Vertreter der bisher noch nicht beschriebenen 5-Amino-4,5-dihydro-2(3H)-furanone.



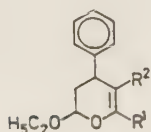
Die Reaktion der 6-Methylsubstituierten Dihydropyrane 57, 61 und 62 mit Methylmagnesiumjodid lieferte die Acetessigesterderivate 157-159, die durch Erhitzen in Ethanol mit konzentrierter H_2SO_4



zu den einheitlich konfigurierten Aminoketonen 164 und 165 umgesetzt werden konnten. Die Umsetzung von 157-159 mit Hydroxylamin lieferte die 3,4-disubstituierten 5-Hydroxyisoxazole 178 und 179, die hauptsächlich in der zwitterionischen Form vorliegen. Bei der

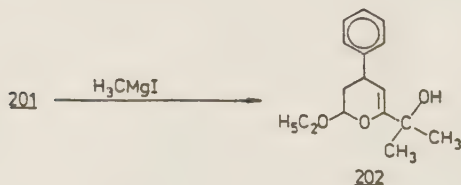
Methylierung von 178 und 179 mit Diazomethan entstanden Gemische aus N- und O-methylierten Produkten, die sich säulenchromatographisch trennen ließen. Die Reduktion von 157 und 158 mit Lithiumalanat lieferte die Dirole 193 und 194.

Von den 2-Ethoxy-3,4-dihydropyrancarbonsäureestern reagierte nur 201 mit Methylmagnesiumjodid unter Bildung des tertiären Alkohols 202. 198 und 199 zeigten keine Reaktion.

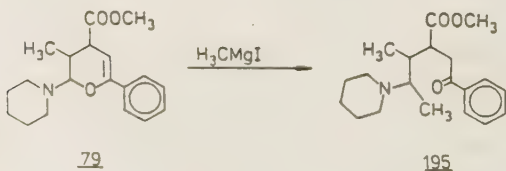


198, 199, 201

	R ¹	R ²
<u>198</u>	CH ₃	COOC ₂ H ₅
<u>199</u>	C ₆ H ₅	COOC ₂ H ₅
<u>201</u>	COOCH ₃	H

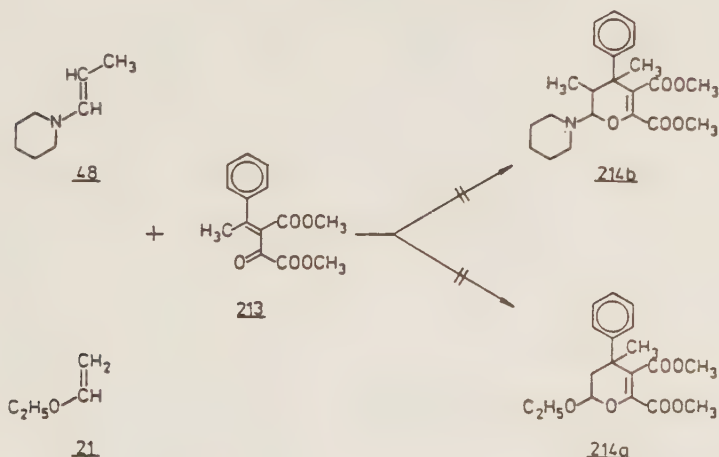


Das 2-Piperidino-3,4-dihydropyran 79 setzte sich analog

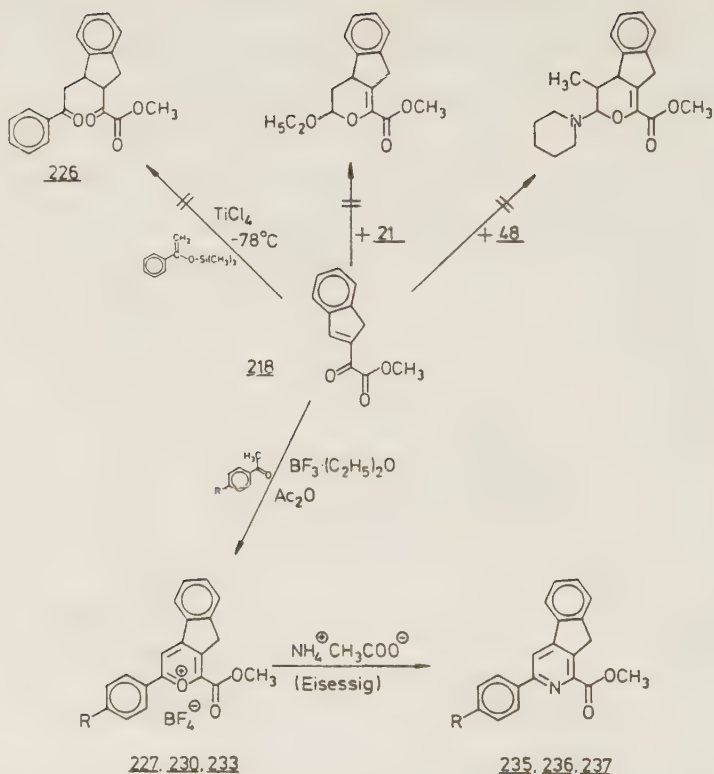


der bei 57, 61 und 62 beobachteten Reaktion mit Methylmagnesiumjodid unter Ringöffnung zu einem Diastereomerengemisch der Verbindung 195 um.

Versuche zur Darstellung von 3,4-Dihydro-2H-pyran-5,6-dicarbonsäureestern 214a bzw. 214b waren erfolglos.



Ebensowenig konnte 218 mit 21 oder 48 zur Reaktion gebracht werden; auch die Michael-Addition des Silylenolethers 225 verlief ergebnislos. Eine Michael-Addition der Arylketone 224, 228 und 231 an 218 gelang jedoch mit der Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ unter Zusatz von Acetanhydrid, wobei die intermediär gebildeten Michael-Addukte unter Eliminierung eines Hydridions in die Perylumsalze 227, 230 und 233 übergingen, aus denen durch Umsetzen mit Ammoniumacetat in Eisessig die Pyrdincarbonsäureester 235-237 dargestellt wurden.

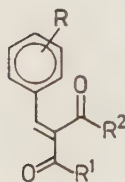
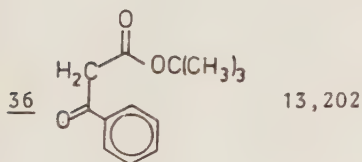


Während bei 57, 61, 80, 157, 158 und 235 im Irwin-Screen an Mäusen Symptome einer zentralen Wirkung fehlten, konnte im writhing-Test bei 80, 157, 158 und 235 eine Hemmwirkung festgestellt werden. 57, 58, 60, 98 und 99 zeigten weder einen Einfluß auf Calciumkanäle noch auf α -Rezeptoren in der Zellmembran von isolierten he-likalen Aortenstreifen der Ratte.

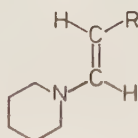
EXPERIMENTELLER TEIL

1. Formelverzeichnis

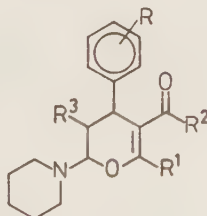
(Substanznummern fortlaufend links neben den Formeln) Die Zahlen rechts neben den Formeln beziehen sich auf die Seiten im theoretischen und experimentellen Teil.



	R	R ¹	R ²	
<u>37</u>	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	14,203
<u>38</u>	H	CH ₃	CH ₃	14,203
<u>39</u>	H	CH ₃	O-C(CH ₃) ₃	14,204
<u>40</u>	H	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	14,205
<u>41</u>	H	C ₆ H ₅	O-C(CH ₃) ₃	14,205
<u>42</u>	o-NO ₂	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	14,206
<u>43</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	14,207



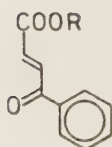
	R	
<u>48</u>	CH ₃	17,207
<u>49</u>	CH(CH ₃) ₂	17,208
<u>50</u>	C ₆ H ₅	17,209



51-63

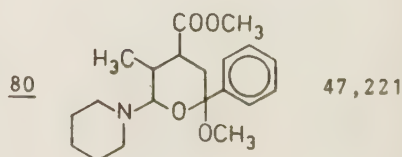
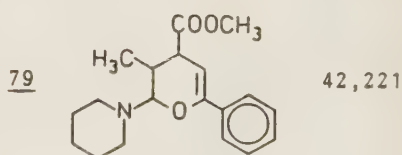
Tabelle siehe Seite 186

	R	R ¹	R ²	R ³	
<u>51</u>	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃	20, 209
<u>52</u>	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	20, 210
<u>53</u>	H	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	CH ₃	20, 210
<u>54</u>	H	C ₆ H ₅	O-C(CH ₃) ₃	CH ₃	20, 211
<u>55</u>	o-NO ₂	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	CH ₃	20, 212
<u>56</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	CH ₃	20, 212
<u>57</u>	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	20, 213
<u>58</u>	H	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	20, 214
<u>59</u>	o-NO ₂	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	20, 214
<u>60</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	20, 215
<u>61</u>	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	20, 216
<u>62</u>	H	CH ₃	O-C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	20, 217
<u>63</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	20, 218

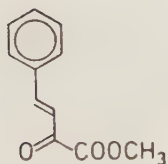


76 R = H 43, 218

78 R = CH₃ 42, 219

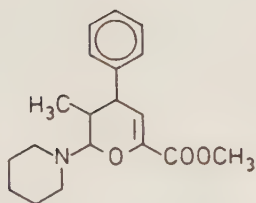


81

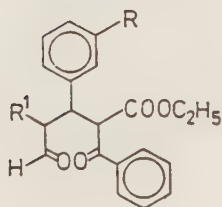


48,222

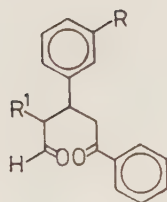
82



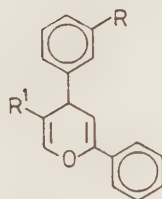
42,223



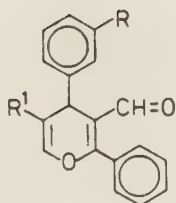
	R	R ¹	
<u>84</u>	H	CH(CH ₃) ₂	51,223
<u>85</u>	m-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	51,225



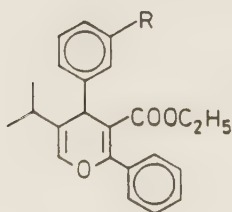
	R	R ¹	
<u>87</u>	H	CH(CH ₃) ₂	51,226
<u>88</u>	m-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	51,228
<u>89</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	51,229



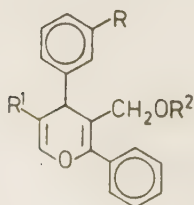
	R	R ¹	
<u>95</u>	H	CH(CH ₃) ₂	55,230
<u>96</u>	m-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	55,230
<u>97</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	55,231



	R	R ¹	
<u>98</u>	H	CH(CH ₃) ₂	60, 232
<u>99</u>	m-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	60, 232
<u>100</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	60, 233

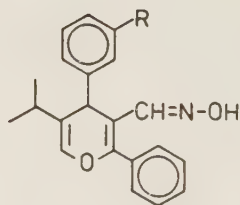


<u>101</u>	R = H	59, 233
<u>102</u>	R = m-NO ₂	59, 234

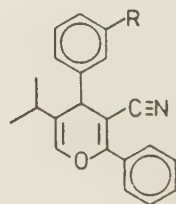


	R	R ¹	R ²	
<u>103</u>	H	CH(CH ₃) ₂	H	62, 235
<u>104</u>	m-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	H	62, 236
<u>105</u>	m-NO ₂	C ₆ H ₅	H	62, 237
<u>106</u>	H	CH(CH ₃) ₂	COCH ₃	64, 238
<u>107</u>	m-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	COCH ₃	64, 239
<u>108</u>	m-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	a)	64, 240

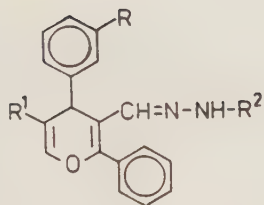
a) = R² = COC₆H₄-4-NO₂



<u>109</u>	R = H	66, 241
<u>110</u>	R = m-NO ₂	66, 242



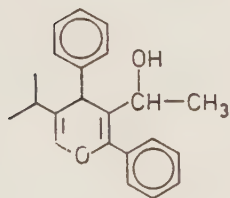
<u>113</u>	R = H	68, 242
<u>114</u>	R = m-NO ₂	68, 243



	R	R¹	R²	
<u>117</u>	H	CH(CH₃)₂	a)	70, 244
<u>118</u>	m-NO₂	CH(CH₃)₂	a)	70, 244
<u>119</u>	m-NO₂	C₆H₅	a)	70, 245
<u>120</u>	H	CH(CH₃)₂	b)	70, 246

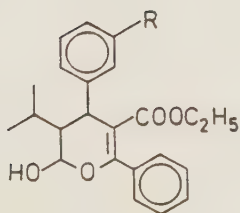
a) = R² = 2,4-(NO₂)₂C₆H₃

b) = R² = CONH₂

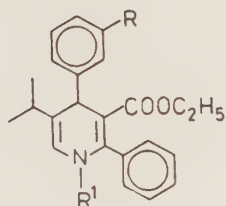


121

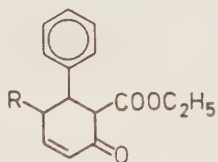
71, 247



<u>124</u>	R = H	74, 223
<u>125</u>	R = NO₂	74, 248

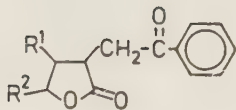
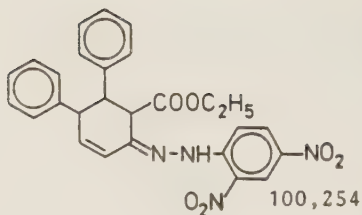


	R	R¹	
<u>133</u>	H	CH₂-C₆H₅	91, 249
<u>134</u>	H	CH₃	91, 250
<u>135</u>	m-NO₂	CH₂-C₆H₅	91, 250

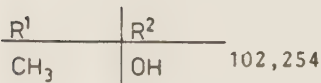


<u>141</u>	R = CH(CH₃)₂	95, 251
<u>142</u>	R = C₆H₅	95, 252

143



146



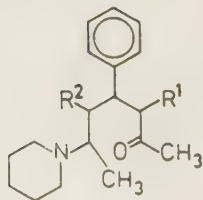
151



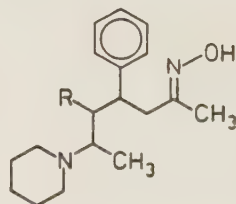
152



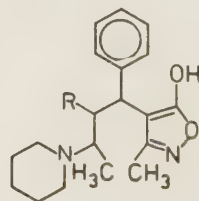
153



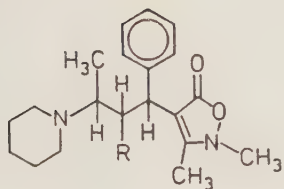
R ¹	R ²	
<u>157</u> COOC ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	112,257
<u>158</u> COOC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	112,258
<u>159</u> COOC(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	112,259
<u>164</u> H	CH(CH ₃) ₂	117,260
<u>165</u> H	C ₆ H ₅	117,261



<u>166</u> R = CH(CH ₃) ₂	126,263
<u>167</u> R = C ₆ H ₅	126,263

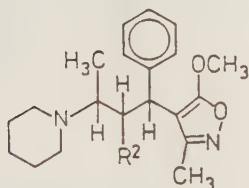


<u>178</u> R = CH(CH ₃) ₂	131,264
<u>179</u> R = C ₆ H ₅	131,265



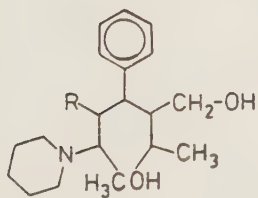
184 R = CH(CH₃)₂ 138, 266

185 R = C₆H₅ 138, 268



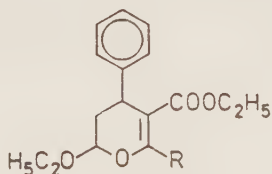
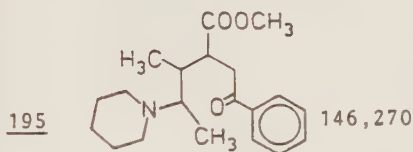
186 R = CH(CH₃)₂ 138, 266

187 R = C₆H₅ 138, 268



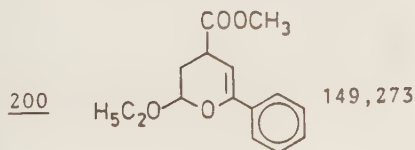
193 R = CH(CH₃)₂ 145, 269

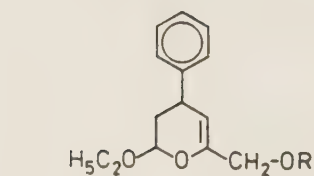
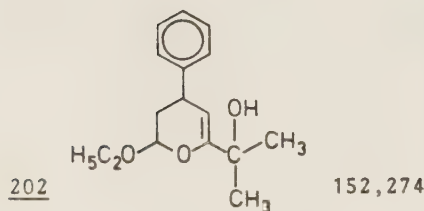
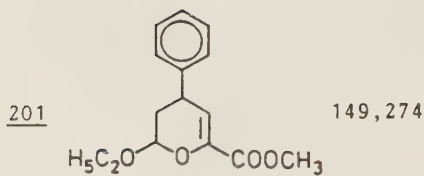
194 R = C₆H₅ 145, 270



198 R = CH₃ 149, 271

199 R = C₆H₅ 149, 272

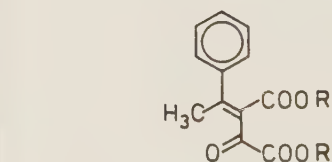
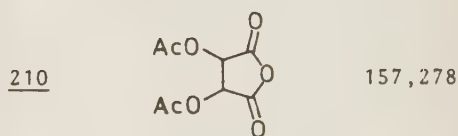
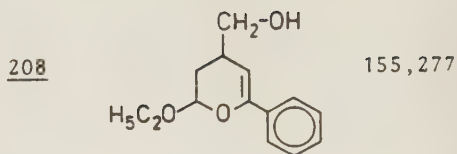




205 R = H 155, 275

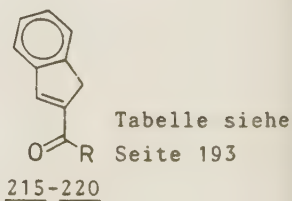
206 R = COCH₃ 155, 276

207 R = COC₆H₄-4-NO₂ 155, 277

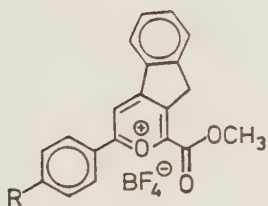
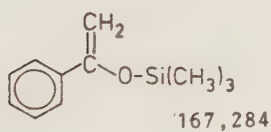


212 R = H 156, 278

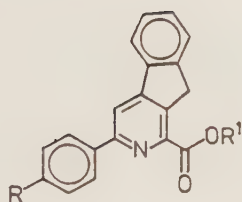
213 R = CH₃ 156, 279



<u>215</u>	R = OH	160, 280
<u>216</u>	R = Cl	160, 280
<u>217</u>	R = CN	160, 280
<u>218</u>	R = COOCH ₃	159, 281
<u>219</u>	R = OCH ₃	159, 283
<u>220</u>	R = CONH ₂	165, 283



<u>227</u>	R = H	168, 285
<u>230</u>	R = OCH ₃	169, 285
<u>233</u>	R = Cl	169, 286



	R	R ¹	
<u>235</u>	H	CH ₃	172, 287
<u>236</u>	OCH ₃	CH ₃	172, 287
<u>237</u>	Cl	CH ₃	172, 288
<u>238</u>	H	H	173, 289
<u>239</u>	Cl	H	173, 289

2. Allgemeine Angaben

- Schmelzpunkte: Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Hersteller Büchi, Nr. 510). Die Schmelzpunkte ($^{\circ}\text{C}$) wurden nicht korrigiert.
- ^1H -NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer T-60 und A-60 (Hersteller Varian), AM 360 (Hersteller Bruker), δ -Skala, ppm-Werte, Tetramethylsilan als interner Standard.
- ^{13}C -NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer WP 80 (Hersteller Bruker), δ -Skala, ppm-Werte, Tetramethylsilan als interner Standard. Wenn nicht besonders vermerkt, erfolgte Aufnahme in CDCl_3 bei 80 MHz.
- Massenspektren: Massenspektrometer CH 7 (Hersteller Varian).
- IR-Spektren: IR-Spektrophotometer 710 B (Hersteller Perkin-Elmer) und IR-Spektrophotometer Acculab 6 (Hersteller Beckman). Die IR-Spektren von Flüssigkeiten wurden als Film, die von Feststoffen als KBr-Presslinge aufgenommen. Angaben in cm^{-1} .

UV-Spektren: UV-Spektrophotometer Uvikon (Hersteller Kontron); 1 cm-Quarzküvetten, nm-Werte. Die Zahlen in Klammern entsprechen den $\log \epsilon$ -Werten. Die Aufnahme erfolgte in Ethanol.

CHN-Analysen: CHN-Analyser Modell 185 (Hersteller Hewlett-Packard) und CHN-Rapid (Hersteller Heraeus). Ein Teil der Analysen wurde von der Firma I. Beetz, Kronach, ausgeführt.

Dünnschicht-

chromatographie: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 von Merck, Art.-Nr. 5715. Es wurden folgende Laufmittel verwendet:

LM 1:	n-Pentan/Essigester/Benzol	(80:15:5)
LM 2:	Chloroform/Methanol	(90:10)
LM 3:	Chloroform/Methanol	(19:1)
LM 4:	Chloroform/Methanol	(80:20)

Säulen-

chromatographie: Füllmaterial Kieselgel 60, Korngröße 0.063-0.200 mm von Merck, Art.-Nr. 7734; Säulendurchmesser, Füllhöhe und Elutionsmittel jeweils angegeben.

Ausbeute: Die Angaben beziehen sich auf die einmal umkristallisierte, getrocknete Substanz, wenn nicht anders angegeben.

3. Experimentelle Angaben

V 1) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Enone

Eine Mischung aus β -Dicarbonylverbindung und Aldehyd wurde auf -10° abgekühlt. Nach Zugabe des Katalysators - einer 33proz. ethanolischen Piperidinlösung - wurde kräftig umgeschüttelt und - unter gelegentlichem Schütteln - so lange bei -10° stengelassen, bis Kristallisation einsetzte (meist nach einigen Tagen). Der Niederschlag wurde abgesaugt; wiederholte Nachkristallisation aus der Mutterlauge durch Zugabe von Piperidinlösung lieferte weiteres Produkt. Die gesammelten Fällungen wurden aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

V 2) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Enamine

In einem Dreihalskolben mit Kältethermometer, KPG-Rührer und Tropftrichter mit Calciumchloridrohr wurde eine Mischung aus wasserfreiem Kaliumcarbonat und Piperidin auf -5°C gekühlt. Man ließ den frisch destillierten Aldehyd unter Rühren so zutropfen, daß die Innentemperatur 5° nicht überstieg. Dann entfernte man das Kältebad, rührte 24h bei Raumtemperatur und zentrifugierte vom Kaliumcarbonat ab. Die erhaltene Flüssigkeit wurde nun bei vermindertem Druck destilliert, wobei zuerst Piperidin und dann, unter Ansteigen

der Destillationstemperatur, das Enamin übergang, das in einer eisgekühlten Vorlage aufgefangen wurde. Zur weiteren Reinigung wurde diese Fraktion noch einmal im Wasserstrahlvakuum destilliert.

V 3) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 3,4-Dihydro-2-piperidino-2H-pyran

In einem trockenen Schlenkkolben mit einem Claisen-Aufsatz, Tropftrichter (der durch ein Quecksilberventil verschlossen war) und einem Kältethermometer wurde unter N_2 das Enon in absol. Toluol gelöst bzw. suspendiert. Man kühlte auf -15° ab und ließ dann unter Rühren während 1h einen 1,5fachen Überschuß an Enamin in absol. Toluol so zutropfen, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über -12° stieg. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur rührte man noch etwa 40h weiter, zog dann das Toluol im Wasserstrahlvakuum am Rotationsverdampfer ab und erhielt so ein zähflüssiges Öl, das durch Anreiben mit Petrolether kristallisierte. Man ließ über Nacht im Eisfach stehen, saugte ab und wusch mit eiskaltem Petrolether nach. Aus der eingeengten Mutterlauge fiel beim Aufbewahren im Eisfach weiteres Cycloaddukt aus. Die vereinigten Fällungen wurden aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

V 4) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4H-Pyran-3-carb-
aldehyde

Man suspendierte bzw. löste bei -5° das 4H-Pyran in einem Überschuß DMF. Dann gab man unter Rühren portionsweise das Phosphorylchlorid zu, so daß die Temperatur der Reaktionslösung 5° nicht überstieg. Nach vollständiger Zugabe entfernte man das Kältebad und ließ den Reaktionsansatz selbständig auf Raumtemperatur kommen. Schließlich wurde zur Vervollständigung der Reaktion innerhalb 1h langsam auf 100° erhitzt. Man hielt diese Temperatur, bis sich das Ausgangsprodukt im DC nicht mehr nachweisen ließ. Dazu wurde dem Ansatz jeweils eine Probe entnommen, mit Wasser hydrolysiert und mit Diethylether ausgeschüttelt. Die Etherphase wurde chromatographiert (Kieselgel, Laufmittel I; die Detektion des Aldehyds erfolgte durch Besprühen mit 0.4proz. 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2N Salzsäure). Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgte in entsprechender Weise, indem man abkühlen ließ und dann mit Eiswasser hydrolysierte. Die wässrige Lösung wurde zehnmal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Solvens im Vakuum entfernt und der Rückstand aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

V 5) Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid

Zu einer Suspension von Magnesiumspänen in absol. Diethylether ließ man unter Rühren langsam eine Lösung von Methyljodid in absol. Diethylether zutropfen. Nachdem die exotherme Reaktion abgeklungen war, erhitze man noch 30 min. am Rückfluß und tropfte dann unter Rühren den - in absol. Diethylether gelösten - Reaktionspartner zu. 15 min. nach beendeter Zugabe wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert; die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet, und das Solvens wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zur Kristallisation mit dem angegebenen Lösungsmittel versetzt.

V 6) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4,5-Dihydro-5-piperidino-2(3H)-furanone

Zu einer Suspension von 56 in absol. Toluol ließ man das in absol. Toluol gelöste Enamin zutropfen (Zutropfzeit ca. 30 min.). Danach wurde noch 1h bei Raumtemperatur gerührt und dann 5h auf 80° erwärmt. Das Solvens wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand, ein zähflüssiges Öl, wurde in wenig Petrolether gelöst und wiederholt angerieben. Der entstandene Kristallbrei wurde abgesaugt und mit eiskaltem Petrolether nachgewaschen. Durch wieder-

holte Nachkristallisation aus der eingeeengten Mutterlauge erhielt man weiteres Produkt. Die vereinigten Kristallisate wurden aus Petrolether/Toluol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

V 7) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4-Aryl-1,4-dihydropyridine

R 58 bzw. R 60 und das primäre Amin wurden in Ethanol/Eisessig rückfließend erhitzt, bis im DC keine Ausgangsverbindung mehr nachzuweisen war (Kieselgel, Laufmittel I). Die gelbe Lösung wurde eingeeengt, der Rückstand mit wenig Ethanol versetzt und zur Kristallisation offen stehengelassen. Nach einigen Tagen hatte sich ein Kristallbrei gebildet, der abgesaugt und mit wenig eiskaltem Ethanol nachgewaschen wurde. Nachkristallisation aus der erhaltenen Mutterlauge lieferte weiteres Produkt. Die vereinigten Fällungen wurden aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

V 8) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Pyryliumsalze

In einem trockenen Schlenkkolben wurde unter N_2 eine Mischung aus Bortrifluorid-Diethylether-Komplex und Acetanhydrid 10 min. bei 70° gerührt. Dazu gab man das Arylketon und das Enon, rührte 4h bei 70° , ließ abkühlen und versetzte mit Diethylether. Das ausge-

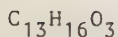
fallene Pyryliumsalz wurde abgesaugt, mit reichlich kaltem Diethylether nachgewaschen, im Trockenschrank bei 45° getrocknet und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

V 9) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Pyridine

Das getrocknete Pyryliumsalz wurde in Eisessig mit Ammoniumacetat 20 min. rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Wasser auf das fünffache des ursprünglichen Volumens verdünnt, der dabei ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit reichlich Wasser gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Tert-butyl-3-oxo-3-phenylpropanoat²⁸⁾ 36

237.3 g (1.5 Mol) 34 wurden mit 227.7 g (1.62 Mol) Benzoylchlorid nach einem Verfahren von Straley und Adams²⁸⁾ umgesetzt. Das dort verwendete "technische Naphtha" mit einem Siedepunkt von 95-110° wurde durch eine gleich große Menge Toluol ersetzt; gleiches gilt für das in der Literaturvorschrift verwendete Benzol. Hellgelbes Öl, Sdp._{0.01} 88-90° (Lit. Sdp.₁₄ 147-153°), Aush. 168 g (58%).



Ber.

Mol.-Masse 220.3

Gef.

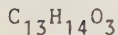
Mol.-Masse 220 (ms)

IR: 1750, 1700, 1645.

^1H -NMR: 1.47 (s, 7.2H), 1.57 (s, 1.8H), 3.95 (s, 1.6H), 5.66 (s, 0.2H),
7.3-8.3 (m, 5H), 12.83 (s, 0.2H).

Ethyl-2-benzyliden-3-oxobutanoat²⁷⁾ (37)

Aus 195.2 g (1.500 Mol) 32 und 195 g (1.838 Mol) 29 mit 3.5 g
Piperidinlösung nach V 1. Farblose Kristalle (Diethylether),
Schmp. 59° (Lit. Schmp. 60-61°), Ausb. 225.4 g (78%).



Ber.

Mol.-Masse 218.3

Gef.

Mol.-Masse 218 (ms)

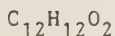
IR: 1710, 1650, 1615.

^1H -NMR: 1.28 (t, J=7Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.33 (q, J=7Hz, 2H), 7.43
(s, 5H), 7.57 (s, 1H).

3-Benzyliden-2,4-pentandion (38)

Aus 94.35 g (0.942 Mol) 33 und 100 g (0.942 Mol) 29 mit 4 g
Piperidinlösung nach Vorschrift V 1. Man ließ den Ansatz 16 Tage
bei -10° im Kältebad stehen. Dann wurde mit Diethylether und Was-

ser ausgeschüttelt, die Etherphase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde an der Ölpumpe destilliert. Hellgelbes Öl, Sdp._{0.6} 128-133° (Lit. Sdp.₁₂ 179-181°), Ausb. 79.8 g (45%).



Ber. Mol.-Masse 188.1
Gef. Mol.-Masse 188 (ms)
IR: 1680, 1640.

$^1\text{H-NMR}$: 2.3 (s,3H), 2.43 (s,3H), 7.46 (s,5H), 7.56 (s,1H).

Tert-butyl-2-benzyliden-3-oxobutanoat⁸⁵⁾ (39)

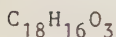
Aus 100 g (0.632 Mol) 34 und 66.13 g (0.632 Mol) 29 mit 3 g Piperidinlösung nach Vorschrift V 1. Farblose Kristalle (Diethylether), Schmp. 85° (Lit. Schmp. 84-85°), Ausb. 98.1 g (63%).



Ber. Mol.-Masse 246.3
Gef. Mol.-Masse 246 (ms)
IR: 1710, 1650, 1610.
 $^1\text{H-NMR}$: 1.53 (s,9H), 2.43 (s,3H), 7.3-7.8 (m,6H).

Ethyl-2-benzyliden-3-oxo-3-phenylpropanoat²⁹⁾ (40)

139 g (0.723 Mol) 35 wurden mit 76 g (0.723 Mol) frisch dest. 29 gemischt und mit 1 g Piperidin versetzt. Man ließ unter gelegentlichem Umschütteln bei Raumtemperatur stehen. Nach 3-4 Tagen hatte sich ein dicker Kristallbrei gebildet, der abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert wurde. Farblose Kristalle, Schmp. 98-99° (Lit. Schmp. 98-99°), Ausb. 154.1 g (76%).



Ber.

Mol.-Masse 280.3

Gef.

Mol.-Masse 280 (ms)

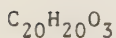
IR: 1690, 1660, 1620.

¹H-NMR: 1.2 (t, J=7Hz, 3H), 4.2 (q, J=7Hz, 2H), 7.0-7.7 (m, 8H), 7.85 (d, J=8Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.88 (d, J=7Hz, 1H).

Tert-butyl-2-benzyliden-3-oxo-3-phenylpropanoat (41)

Zu einer Mischung aus 220.3 g (1.000 Mol) 36 und 128 g (1.300 Mol) frisch dest. 29 wurden 3 g einer 33proz. ethanolischen Piperidinlösung gegeben. Man ließ unter gelegentlichem Umschütteln bei Raumtemperatur stehen. Nach ungefähr 2 Tagen trübte sich die Lösung und es setzte langsam Kristallisation ein. Nach 5 Tagen wurde der Niederschlag abgesaugt und zur erhaltenen Mutterlauge erneut Piperidinlösung gegeben, wodurch nach einiger Zeit weiteres 41 aus-

kristallisierte. Die vereinigten Fällungen wurden aus Diethylether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 95-97⁰, Ausb. 206.6 g (67%).



Ber. C 77.90 H 6.54

Mol.-Masse 308.4

Gef. C 77.97 H 6.49

Mol.-Masse 308 (ms)

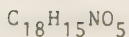
IR: 1705, 1665, 1620.

¹H-NMR: 1.4 (s,9H), 7.2-7.8 (m,8H), 7.93 (s,1H), 7.93-8.2 (m,2H).

Ethyl-2-(2-nitrobenzyliden)-3-oxo-3-phenylpropanoat⁸⁶⁾ (42)

Zu 31.8 g (0.165 Mol) 35 wurden 25 g (0.165 Mol) 30 gegeben.

Dann gab man so viel Ethanol zu, daß noch ungelöstes 30 gerade in Lösung ging (ca. 80 ml). Als Katalysator setzte man 0.65 g Piperidin zu und ließ 7 Tage bei Raumtemperatur stehen. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und zur eingeengten Mutterlauge noch einmal Piperidin gegeben. Nach einiger Zeit kristallisierte aus der Mutterlauge noch weiteres 42 aus. Die vereinigten Kristallfraktionen wurden aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 105-107⁰ (Lit. Schmp. 107⁰), Ausb. 38.4 g (71.5%).



Ber.

Mol.-Masse 325.3

Gef.

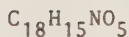
Mol.-Masse 325 (ms)

IR: 1710, 1670, 1630.

$^1\text{H-NMR}$: 1.25 (t, J=7Hz, 3H), 4.3 (q, J=7Hz, 2H), 7.2-8.3 (m, 9H), 8.4 (s, 1H).

Ethyl-2-(3-nitrobenzyliden)-3-oxo-3-phenylpropanoat²⁹⁾ (43)

Wie bei 42 beschrieben aus 63.6 g (0.331 Mol) 35 und 50 g (0.331 Mol) 31 in Ethanol mit 1 g Piperidin als Katalysator. Farblose Kristalle, Schmp. 106-109° (Lit. Schmp. 107-108°), Ausb. 81.8 g (76%):



Ber.

Mol.-Masse 325.3

Gef.

Mol.-Masse 325 (ms)

IR: 1700, 1660, 1620.

$^1\text{H-NMR}$: 1.25 (t, J=7Hz, 3H), 4.3 (q, J=7Hz, 2H), 7.2-8.5 (m, 10H).

N-(1-Propenyl)piperidin³⁰⁾ (48)

Aus 259.3 g (3.045 Mol) 47 und 88.5 g (1.523 Mol) frisch dest. 44 mit 61 g (0.4414 Mol) K_2CO_3 nach Vorschrift V 2. Farbloses Öl, Sdp.₁₂ 61-63° (Lit. Sdp.₁₀ 61-63°), Ausb. 148.8 g (78%).



Ber.

Mol.-Masse 125.2

Gef. Mol.-Masse 125 (ms)

IR: 3030, 1660.

$^1\text{H-NMR}$: 1.2-1.8 (m,9H), 2.3-3.0 (m,4H), 4.33 (dq, $J=14\text{Hz}$ und $J=6\text{Hz}$, 1H), 5.79 (dq, $J=14\text{Hz}$ und $J=2\text{Hz}$, 1H).

N-(3-Methyl-1-butenyl)piperidin³¹⁾ (49)

Aus 170.3 g (2.000 Mol) 47 und 86.13 g (1.000 Mol) frisch dest. 45 mit 40.15 g (0.290 Mol) K_2CO_3 nach Vorschrift V 2. Farbloses Öl, Sdp.₁₂ 76-78° (Lit. Sdp.₅₅ 114-115°), Ausb. 122.6 g (80%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}$

Ber. Mol.-Masse 153.3

Gef. Mol.-Masse 153 (ms)

IR: 3020, 1650.

N-(2-Phenylethenyl)piperidin³⁰⁾ (50)

Aus 265 g (3.112 Mol) 47 und 59 g (0.491 Mol) frisch dest. 46 mit 50 g (0.362 Mol) K_2CO_3 nach Vorschrift V 2. Gelbes Öl, Sdp._{0.6} 110° (Lit. Sdp.₁₅ 174-175°), Ausb. 68.5 g (74.5%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}$

Ber. Mol.-Masse 187.3

Gef. Mol.-Masse 187 (ms)

IR: 3020, 1630.

^1H -NMR: 1.58 (s-breit, 6H), 2.8-3.3 (m, 4H), 5.42 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 6.7 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 7.0-7.5 (m, 5H).

Ethyl-3,4-dihydro-3,6-dimethyl-4-phenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (51)

15 g (0.069 Mol) 37 in 180 ml absol. Toluol wurden mit 12.9 g (0.103 Mol) 48 - gelöst in 70 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. $107-109^{\circ}$, Ausb. 15.1 g (84%).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3$

Ber. C 73.44 H 8.51 N 4.08

Mol.-Masse 343.5

Gef. C 73.57 H 8.33 N 3.86

Mol.-Masse 343 (ms)

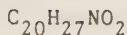
IR: 1690, 1620.

^1H -NMR (360 MHz): 0.79 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.83 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.4-1.65 (m, 6H), 1.91, 1.94, 1.95 und 1.98 (je ein q, $J=6.6\text{Hz}$, insgesamt 1H), 2.26 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.8-2.95 (m, 2H), 3.35 (dd, $J=10.3\text{Hz}$ und $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 3.73 und 3.74 (je ein q, $J=7.1\text{Hz}$, insgesamt 1H), 3.79 und 3.82 (je ein q, $J=7.1\text{Hz}$, insgesamt 1H), 4.25 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H).

^{13}C -NMR: 13.6 (q), 14.5 (q), 19.4 (q), 24.7 (t), 26.2 (t), 38.6 (d), 48.2 (t), 49.6 (d), 58.9 (t), 98.3 (d), 105.8 (s), 125.8 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 145.3 (s), 164.2 (s), 167.9 (s).

5-Acetyl-3,4-dihydro-3,6-dimethyl-4-phenyl-2-piperidino-2H-pyran (52)

5.64 g (0.030 Mol) 38 in 50 ml absol. Toluol wurden mit 5.63 g (0.045 Mol) 48 - gelöst in 50 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether/Toluol), Schmp. 81-83°, Ausb. 7.13 g (76%).



Ber. C 76.64 H 8.68 N 4.47

Mol.-Masse 313.4

Gef. C 76.65 H 8.67 N 4.45

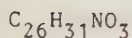
Mol.-Masse 313 (ms)

IR: 1660, 1570.

¹H-NMR: 0.9 (d, J=6Hz, 3H), 1.5 (s-breit, 6H), 1.77 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 1H), 2.33 (d, J=1.5Hz, 3H), 2.25-3.15 (m, 4H), 3.4 (dd, J=10Hz und J=1.5Hz, 1H), 4.25 (d, J=10Hz, 1H), 6.9-7.5 (s-breit, 5H).

Ethyl-3,4-dihydro-3-methyl-4,6-diphenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (53)

8.17 g (0.030 Mol) 40 in absol. Toluol wurden mit 5.63 g (0.045 Mol) 48 - gelöst in 50 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 90-96°, Ausb. 10.0 g (83%).



Ber. C 77.00 H 7.71 N 3.45

Mol.-Masse 405.5

Gef. C 77.03 H 7.50 N 3.51

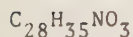
Mol.-Masse 405 (ms)

IR: 1700, 1630.

^1H -NMR: 0.7 (t, J=7Hz, 3H), 0.93 (d, J 7Hz, 3H), 1.5 (s-breit, 6H), 1.8-3.2 (m, 5H), 3.5 (d, J=10Hz, 1H), 3.72 (q, J=7Hz, 2H), 4.5 (d, J=10Hz, 1H), 6.9-7.8 (m, 10H).

Tert-butyl-3,4-dihydro-3-methyl-4,6-diphenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (54)

5.0 g (0.016 Mol) 41 in 110 ml absol. Toluol wurden mit 3.06 g (0.024 Mol) 48 - gelöst in 50 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Nach dem Erwärmen des Reaktionsansatzes wurde noch 5 Tage bei Raumtemperatur weitergerührt. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 85-89°, Ausb. 3.9 g (56%).



Ber. C 77.56 H 8.14 N 3.23

Mol.-Masse 433.6

Gef. C 77.41 H 8.10 N 3.17

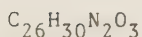
Mol.-Masse 433 (ms)

IR: 1680, 1610.

^1H -NMR: 0.92 (d, J ca. 5-6Hz, 3H), 1.0 (s, 9H), 1.53 (s-breit, 6H), 1.8-2.4 (m, 1H), 2.4-3.2 (m, 4H), 3.52 (d, J=10Hz, 1H), 4.52 (d, J=10Hz, 1H), 7.2-7.8 (m, 10H).

Ethyl-3,4-dihydro-3-methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenyl-2-piperi-
dino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (55)

5.0 g (0.015 Mol) 42 in 100 ml absol. Toluol wurden mit 2.9 g (0.023 Mol) 48 - gelöst in 50 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 102-104°, Ausb. 5.9 g (85%).



Ber. C 69.32 H 6.71 N 6.22

Mol.-Masse 450.5

Gef. C 69.37 H 6.76 N 6.16

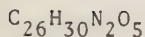
Mol.-Masse 450 (ms)

IR: 1710, 1610.

¹H-NMR: 0.7 (t, J=7Hz, 3H), 1.0 (d, J=6Hz, 3H), 1.5 (s-breit, 6H), 1.9-3.3 (m, 5H), 3.7 (q, J=7Hz, 2H), 4.48 (d, J=10Hz, 1H), 4.61 (d, J=10Hz, 1H), 7.1-8.1 (m, 9H).

Ethyl-3,4-dihydro-3-methyl-4-(3-nitrophenyl)-6-phenyl-2-piperi-
dino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (56)

5 g (0.015 Mol) 43 in 50 ml absol. Toluol wurden mit 2.9 g (0.023 Mol) 48 - gelöst in 50 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Farblose Kristalle, (Petrolether/Toluol), Schmp. 79-81°, Ausb. 5.7 g (82%).



Ber. C 69.32 H 6.71 N 6.22

Mol.-Masse 450.5

Gef. C 69.37 H 6.89 N 5.98

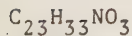
Mol.-Masse 450 (ms)

IR: 1680, 1610.

^1H -NMR: 0.73 (t, J=7Hz, 3H), 0.97 (d, J=7Hz, 3H), 1.2-1.9 (m, 6H),
1.9-3.3 (m, 5H), 3.63 (d, J=10Hz, 1H), 3.72 (q, J=7Hz, 2H), 4.57 (d,
J=10Hz, 1H), 7.1-8.5 (m, 9H).

Ethyl-3,4-dihydro-3-isopropyl-6-methyl-4-phenyl-2-piperidino-
2H-pyran-5-yl-carboxylat (57)

43.65 g (0.200 Mol) 37 in 250 ml absol. Toluol wurden mit 45.98 g
(0.030 Mol) 49 - gelöst in 150 ml absol. Toluol - nach V 3 umge-
setzt. Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 90-91 $^{\circ}$, Ausb.
60.9 g (82%).



Ber. C 74.36 H 8.95 N 3.77

Mol.-Masse 371.5

Gef. C 74.33 H 8.94 N 3.91

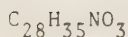
Mol.-Masse 371 (ms)

IR: 1695, 1620.

^1H -NMR: 0.9 (t, J=7Hz, 3H), 0.93, (d, J=6Hz, 6H), 1.25-1.7 (m, 7H),
1.9 (d-breit, J=7Hz, 1H), 2.2 (d, J=1.5Hz, 3H), 2.25-3.1 (m, 4H),
3.6 (dq, J=10Hz und J=1.5Hz, 1H), 3.77 (q, J=7Hz, 2H), 4.23 (d, J=10Hz,
1H), 7.1 (s, 5H).

Ethyl-3,4-dihydro-3-isopropyl-4,6-diphenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (58)

56.0 g (0.200 Mol) 40 wurden in 250 ml absol. Toluol mit 45.98 g (0.300 Mol) 49 - gelöst in 150 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether/Toluol), Schmp. 108-110°, Ausb. 75.5 g (87%).



Ber. C 77.56 H 8.14 N 3.23

Mol.-Masse 433.6

Gef. C 77.48 H 8.24 N 3.27

Mol.-Masse 433 (ms)

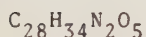
IR: 1680, 1610.

¹H-NMR: 0.8 (t, J=7Hz, 3H), 0.95 (t, J=6Hz, 6H), 1.5 (s-breit, 6H), 1.7-3.3 (m, 6H), 3.75 (d, J=10Hz, 1H), 3.8 (q, J=7Hz, 2H), 4.55 (d, J=10Hz, 1H), 7.0-7.8 (m, 10H).

Ethyl-3,4-dihydro-3-isopropyl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (59)

2.5 g (0.0077 Mol) 42 in 20 ml absol. Toluol wurden mit 1.77 g (0.0116 Mol) 49 - gelöst in 20 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Nach dem Erwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wurde noch 4 Tage weitergerührt, danach das Toluol am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit Petrolether versetzt. Beim Aufbewahren im Eisschrank kristallisierte zuerst nicht umgesetztes

42 aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert und die Mutterlauge am Rotationsverdampfer einrotiert. Nach Zugabe von Diisopropylether zum zähflüssigen Rückstand kristallisierte jetzt 59 aus. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 102-103⁰, Ausb. 1.15g (31%).



Ber. C 70.27 H 7.16 N 5.85

Mol.-Masse 478.6

Gef. C 70.27 H 7.26 N 5.75

Mol.-Masse 279

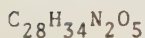
(ms; M-199)

IR: 1680, 1620.

¹H-NMR: 0.5-1.2 (m,9H), 1.5 (s-breit,6H), 1.6-3.3 (m,6H), 3.7 (q, J=7Hz,3H), 4.65 (d,J=10Hz,1H), 4.7 (d,J=10Hz,1H), 7.1-8.0 (m,9H).

Ethyl-3,4-dihydro-3-isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-6-phenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (60)

15 g (0.046 Mol) 43 in 150 ml absol. Toluol wurden mit 10.62 g (0.069 Mol) 49 - gelöst in 90 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether/Toluol), Schmp. 124-126⁰, Ausbeute 20.3 g (92%).



Ber. C 70.27 H 7.16 N 5.85

Mol.-Masse 478.6

Gef. C 70.56 H 7.09 N 6.18

Mol.-Masse 325

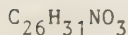
(ms; M-153)

IR: 1680, 1630.

$^1\text{H-NMR}$: 0.8 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.97 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H), 1.5 (s-breit, 6H), 1.7-3.3 (m, 6H), 3.8 (, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.93 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7.2-8.4 (m, 9H).

Ethyl-3,4-dihydro-6-methyl-3,4-diphenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (61)

43.65 g (0.200 Mol) 37 in 250 ml absol. Toluol wurden mit 56.18 g (0.300 Mol) 50 - gelöst in 150 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether/Toluol), Schmp. $102-103^{\circ}$, Ausb. 54.3 g (67%).



Ber. C 77.01 H 7.71 N 3.45

Mol.-Masse 405.5

Gef. C 76.98 H 7.66 N 3.49

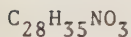
Mol.-Masse 405 (ms)

IR: 1690, 1610.

$^1\text{H-NMR}$: 0.77 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.27 (s-breit, 6H), 2.33 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 3H), 2.35-3.1 (m, 4H), 3.1 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 3.8 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.9 (dq, $J=10\text{Hz}$ und $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.86 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 6.5-7.5 (m, 10H).

Tert-butyl-3,4-dihydro-6-methyl-3,4-diphenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (62)

49.26 g (0.200 Mol) 39 in 250 ml absol. Toluol wurden mit 56.18 g (0.300 Mol) 50 - gelöst in 150 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether/Toluol), Schmp. 127°, Ausb. 65.9 g (76%).



Ber. C 77.56 H 8.14 N 3.23

Mol.-Masse 433.6

Gef. C 77.62 H 8.04 N 3.22

Mol.-Masse 360

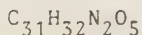
(ms; M-73)

IR: 1695, 1615.

¹H-NMR: 1.0 (s, 9H), 1.1-1.5 (m, 6H), 2.33 (d, J=2Hz, 3H), 2.4-3.0 (m, 4H), 3.1 (d, J=10Hz, 1H), 3.98 (dq, J=10Hz und J=2Hz, 1H), 4.9 (d, J=10Hz, 1H), 6.7-7.7 (m, 10H).

Ethyl-3,4-dihydro-4-(3-nitrophenyl)-3,6-diphenyl-2-piperidino-
2H-pyran-5-yl-carboxylat (63)

2.5 g (0.0077 Mol) 42 in 20 ml absol. Toluol wurden mit 2.17 g (0.0116 Mol) 50 - gelöst in 20 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Farblose Kristalle (Aceton), Schmp. 124-127°, Ausb. 3.67 g (93%).



Ber. C 72.62 H 6.29 N 5.47

Mol.-Masse 512.6

Gef. C 72.45 H 6.03 N 5.31

Mol.-Masse 325

(ms; M-187)

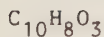
IR: 1700, 1620.

¹H-NMR: 0.66 (t, J=7Hz, 3H), 0.8-2.0 (m, 6H), 2.0-3.4 (m, 5H), 3.74 und 3.81 (je ein q, J=7Hz, insgesamt 2H). 4.13 (d, J=10Hz, 1H), 5.13 (d, J=10Hz, 1H), 6.4-8.5 (m, 14H).

4-Oxo-4-phenyl-2-butensäure⁴¹⁾ (76)

In 480 ml trockenem Benzol wurden 75 g (0.765 Mol) Maleinsäureanhydrid suspendiert. Dann gab man unter Kühlen portionsweise 198 g (1.485 Mol) AlCl₃ zu, so daß die Temperatur im Reaktionsgefäß 35° nicht überstieg. Anschließend wurde die Mischung 4h lang zum Rückfluß erhitzt. Danach wurde die Lösung in einem Eis/Salzsäuregemisch (600 ml Wasser/600 ml 2N Salzsäure) zersetzt. Man

überführte in einen Scheidetrichter, trennte die Benzolphase ab und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die in der Wasserphase befindlichen unlöslichen Bestandteile wurden abgesaugt und zusammen mit dem Rückstand der Benzolphase in Methylenchlorid aufgenommen. Man filtrierte von eventuell ungelösten Bestandteilen ab, wusch zweimal mit Wasser, trocknete über MgSO_4 und entfernte das Methylenchlorid. Der Rückstand wurde aus Toluol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. $97-99^\circ$ (Lit. Schmp. $98-99^\circ$), Ausb. 101.8 g (75.5%).



Ber.

Mol.-Masse 176.2

Gef.

Mol.-Masse 176 (ms)

IR: 3500-2300 (breit), 1705, 1670, 1640.

^1H -NMR: 6.96 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 7.3-7.85 (m, 3H), 8.03 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.1 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 11.33 (s, 1H, H/D-Tausch).

Methyl-4-oxo-4-phenyl-2-butenolat¹⁵⁾ (78)

1. 5 g (0.0284 Mol) 76 wurden in 130 ml Wasser suspendiert und unter Rühren mit 2.37 ml einer 12-molaren NaOH-Lösung versetzt. Nachdem sich alles gelöst hatte, wurden 4.82 g (0.0284 Mol) AgNO_3 - gelöst in 20 ml Wasser - zugegeben. Das Silbersalz 77 fiel als farbloser Niederschlag aus, der nach ca. 15 min gründlich mit Wasser gewaschen und bei $100^\circ/12\text{Torr}$ bis zur Gewichtskonstanz ge-

trocknet wurde. Schmp. 244-245⁰(Zers.), Ausb. 7.68 g (95%).

2. Zur Herstellung des Methylesters 78 wurde zu einer Suspension von 10 g (0.035 Mol) 77 in 170 ml DMSO unter Rühren eine Lösung von 10.05 g (0.0708 Mol) Methyljodid in 30 ml DMSO zugetropft (Zutropfzeit ca. 15 min). 30 min. nach beendetem Zutropfen wurde vom ungelösten Rückstand abzentrifugiert, die überstehende klare Lösung in 600 ml Eiswasser gegossen, wobei sich ein Niederschlag bildete. Die wässrige Phase wurde - ohne daß der Niederschlag zuvor entfernt worden war - so oft mit Diethylether ausgeschüttelt, bis die organische Phase farblos blieb. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Methanol aufgenommen. Beim Aufbewahren im Eisschrank kristallisierte 78 aus. Farblose Kristalle, Schmp. 38-39⁰ (Lit. Schmp. 69-70⁰), Ausb. 5.22 g (78%).



Ber. C 69.46 H 5.30

Mol.-Masse 190.1

Gef. C 69.47 H 5.29

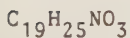
Mol.-Masse 190 (ms)

IR: 1710, 1660.

¹H-NMR: 3.87 (s, 3H), 6.95 (d, J=16Hz, 1H), 7.3-7.7 (m, 3H), 8.0 (d, J=16Hz, 1H), 7.9-8.1 (m, 2H).

Methyl-3,4-dihydro-3-methyl-6-phenyl-2-piperidino-2H-pyran-4-yl-carboxylat (79)

6 g (0.032 Mol) 78 in 70 ml absol. Toluol wurden mit 5.92 g (0.047 Mol) 48 - gelöst in 50 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 68-69°, Ausb. 6.85 g (69%).



Ber. C 72.35 H 7.99 N 4.44

Mol.-Masse 315.4

Gef. C 72.35 H 7.99 N 4.45

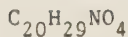
Mol.-Masse 315 (ms)

IR: 1715, 1650.

¹H-NMR (360 MHz): 1.02 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.4-1.7 (m, 6H), 2.45, 2.47, 2.48 und 2.50 (je ein q, J=6.7Hz, insgesamt 1H), 2.6-2.75 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.12 (dd, J=10.4Hz und J=2.5Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.31 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.17 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.2-7.7 (m, 5H).

Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-methoxy-5-methyl-2-phenyl-6-piperidino-2H-pyran-4-yl-carboxylat (80)

3 g (0.0095 Mol) 79 wurden in der nötigen Menge Methanol heiß gelöst und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Beim Aufbewahren im Eisfach kristallisierte 80 aus. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 121-122°, Ausb. 0.66 g (20%).



Ber. C 69.14 H 8.41 N 4.03

Mol.-Masse 347.5

Gef. C 69.22 H 8.34 N 4.04

Mol.-Masse 347 (ms)

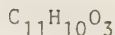
IR: 1720.

^1H -NMR: 0.93 (d, J=6Hz, 3H), 1.2-2.4 (m, 9H), 2.4-3.5 (m, insgesamt 8H, davon 3H bei 3.0 als Singulett), 3.66 (s, 3H), 4.12 (d, J=10Hz, 1H), 7.1-7.8 (m, 5H).

Methyl-2-oxo-4-phenyl-3-butenolat¹⁵⁾ (81)

Nach einem von Stecher und Ryder beschriebenen⁸⁷⁾, von Winkler modifizierten¹⁵⁾ Verfahren, bei dem zuerst aus 42.2 g (0.400 Mol) 29 und 44 g (0.400 Mol) Natriumpyruvat in Methanol mit KOH die 2-Oxo-4-phenyl-3-butensäure dargestellt wurde. Gelbes Öl, Ausb. 50.3 g (72%).

50.3 g (0.285 Mol) 2-Oxo-4-phenyl-3-butensäure wurden dann in absol. Methanol gelöst und unter starkem Kühlen durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff verestert. Gelbe Kristalle (Toluol/Petrolether), Schmp. 70-73° (Lit. Schmp. 74-75), Ausb. 35.5 g (65%).



Ber.

Mol.-Masse 190.1

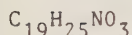
Gef.

Mol.-Masse 190 (ms)

IR: 1730, 1685, 1600.

Methyl-3,4-dihydro-3-methyl-4-phenyl-2-piperidino-2H-pyran-6-yl-carboxylat (82)

5 g (0.026 Mol) 81 in 110 ml absol. Toluol wurden mit 4.94 g (0.040 Mol) 48 - gelöst in 60 ml absol. Toluol - nach V 3 umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 106-107°, Ausb. 4.31 g (52%).



Ber. C 72.35 H 7.99 N 4.44

Mol.-Masse 315.4

Ber. C 72.29 H 7.84 N 4.35

Mol.-Masse 315 (ms)

IR: 1710, 1640.

¹H-NMR: 0.87 (d, J=6Hz, 3H), 1.57 (s-breit, 6H), 1.6-2.3 (m, 1H), 2.3-3.1 (m, 4H), 3.21 (dd, J=10Hz und J=3Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.4 (d, J=10Hz, 1H), 5.95 (d, J=3Hz, 1H), 7.35 (s, 5H).

Ethyl-2-benzoyl-4-formyl-5-methyl-3-phenylhexanoat (84)

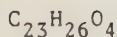
10 g 58 wurden in einer Mischung aus 80 ml Eisessig, 40 ml THF und 20 ml Wasser bei 50° 4h gerührt. Danach wurde die Lösung am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 40-50° soweit wie möglich eingeeengt. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen, mit 10proz. NaHCO₃-Lösung und anschließend 4x mit Wasser gewaschen, die abgetrennte Methylenchloridphase über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt.

Als Rückstand erhielt man ein gelbliches Öl (=ungereinigtes Hydrolysat R 58), das aus 84 und 124 im Verhältnis 8:2 besteht. 84 und 124 liegen außerdem jeweils als Diastereomerengemische vor.

$^1\text{H-NMR}$ von R 58: 0.5-3.2 (m, 11H), 3.2-4.6 (m, 3.2H), 4.82 und 4.90 (je ein d, $J=10\text{Hz}$, insgesamt 0.8H), 5.45-5.7 (m-breit, 0.2H), 7.0-8.4 (m, 10H), 9.75 und 9.86 (je ein d, $J=5\text{Hz}$, insgesamt 0.8H).

Nach einiger Zeit begann das rohe Hydrolysat R 58 zu kristallisieren und ließ sich unter Zugabe von wenig Ethanol absaugen. Nach Trocknen in der Trockenpistole im Wasserstrahlvakuum erhielt man 8.8 g farblose Kristalle (97.5%), deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dem von R 58 entspricht.

Ein reines Diastereomer von 84 wurde auf folgendem Weg erhalten: Die gesamte Substanzmenge von R 58 (8.8 g) wurde in heißem Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur zur Kristallisation stehen gelassen. Man erhielt 2.4 g farblosen Niederschlag, der nach dem Absaugen auf der Glasfritte noch 2x mit Ethanol geschlämmt und anschließend getrocknet wurde. Es verblieben 2.25 g farblose Kristalle (25%), die ein reines Diastereomer von 84 darstellen und im DC einen einheitlichen Fleck bei $R_f=0.72$ ergeben (Laufmittel I, siehe theor. Teil; R 58 zeigt im DC zwei Löschungen bei $R_f=0.72$ und $R_f=0.60$). Farblose Kristalle, Schmp. 133-136.



Ber. C 75.39 H 7.15

Mol.-Masse 366.5

Gef. C 75.40 H 7.13

Mol.-Masse 366 (ms)

IR: 1720, 1690, 1670.

^1H -NMR: 0.95 und 1.0 (je ein d, $J=5\text{Hz}$, insgesamt 6H), 1.2 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.3-2.2 (m, 1H), 2.5-3.1 (m, 1H), 4.08 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.22 (t, $J=10\text{Hz}$, 1H), 4.87 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7.0-7.65 (m, 8H), 7.77 und 7.83 (je ein d, $J=7\text{Hz}$, insgesamt 2H), 9.89 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H).

Die Folgeumsetzungen wurden mit R 58 ausgeführt.

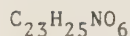
Ethyl-2-benzoyl-4-formyl-5-methyl-3-(3-nitrophenyl)hexanoat (85)

18.06 g (0.038 Mol) 60 wurden analog zur Darstellung von 84 in 272 ml einer Mischung aus Eisessig, THF und Wasser (4:2:1) umgesetzt. Als Rückstand erhielt man ein gelbliches Öl (=ungereinigtes Hydrolysat R 60), bestehend aus 85 und 125 - jeweils als Diastereomeregemisch. Beim Anreiben mit wenig Diisopropylether erstarrte das Öl zu einem Kristallbrei, der abgesaugt, mit eiskaltem Diisopropylether nachgewaschen und getrocknet wurde. Man erhielt 5.6 g farblose Kristalle (=Fraktion 1). Aus der eingeeengten Mutterlauge fiel im Eisfach nach einiger Zeit erneut ein Niederschlag aus. Nach Absaugen, Waschen und Trocknen erhielt man 3.0 g farblose Kristalle (=Fraktion 2). Durch wiederholte Nachkristalli-

sation ließen sich noch vier weitere Kristallfraktionen isolieren (Fraktionen 3-6). Gesamtmenge der Kristallfraktionen 11.1 g (71.6%).

2. und 3. Kristallfraktion:

Rf=0.42 (Laufmittel I, siehe theor. Teil). Hierbei handelt es sich um ein Diastereomerengemisch von 85. Farblose Kristalle (Petrol-ether/Toluol), Schmelzbereich 71-95⁰, Ausb. 3.8 g unumkristallisiert (24.5%).



Ber. C 67.14 H 6.13 N 3.40

Mol.-Masse 411.5

Gef. C 67.29 H 5.73 N 3.65

Mol.-Masse 411 (ms)

IR: 1710, 1700, 1650.

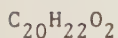
¹H-NMR: 0.6-2.0 (m,10H), 2.4-3.2 (m,1H), 3.4-4.7 (m,3H, bei 3.77 und 4.33 ist jeweils ein Quartett der CH₂-Gruppe des Ethylesters zu erkennen mit J=7Hz), 4.87 und 4.97 (je ein d,J=8Hz, insgesamt 1H), 7.2-8.6 (m,9H), 9.82 und 9.88 (je ein d,J=4Hz, insgesamt 1H).

Die Folgeumsetzungen wurden mit R 60 ausgeführt.

2-Isopropyl-3,5-diphenyl-5-oxopentanal (87)

76.9 g (0.177 Mol) 58 wurden in einer Mischung aus 300 ml Dioxan, 150 ml 2N Salzsäure und 150 ml Wasser rückfließend bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung erhitzt (Kontrolle der CO₂-Entwicklung erfolgte durch ein auf dem Rückflußkühler angebrachtes Gas-

ableitungsrohr, das mit einer Gas-Waschflasche verbunden ist, in der sich gesättigte Bariumhydroxidlösung befindet). Dann wurde die Reaktionslösung im Wasserstrahlvakuum konzentriert, mit Wasser aufgenommen und 3x mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Als Rückstand erhielt man ein gelbliches Öl, das durch Anreiben nach einiger Zeit zur Kristallisation gebracht werden konnte. Der Kristallbrei wurde abgesaugt und mit wenig eiskaltem Ethanol nachgewaschen. Getrocknet wurde in der Trockenpistole im Wasserstrahlvakuum bei 40°C . Farblose Kristalle, Schmelzbereich $82-102^\circ$, Ausb. 46.5 g (89%); Diastereomerengemisch.



Ber. C 81.60 H 7.53

Mol.-Masse 294.4

Gef. C 81.59 H 7.53

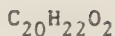
Mol.-Masse 294 (ms)

IR: 1720, 1690.

^1H -NMR: 1.0 und 1.2 (je ein d, $J=7\text{Hz}$, insgesamt 6H), 1.3-2.9 (m, 2H), 3.1-3.6 (m, 2H), 3.6-4.3 (m, 1H), 7.2-7.7 (m, 8H), 7.7-8.2 (m, 2H), 9.55 (d, $J=5\text{Hz}$, 0.29H), 9.95 (d, $J=4\text{Hz}$, 0.71H).

Ein reines Diastereomer wurde auf folgendem Weg erhalten:

1 g des Diastereomerengemischs wurde in der Siedehitze in einer Mischung aus Petrolether und Diisopropylether (3:7) gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde im Eisfach aufbewahrt. Die erste dort ausgefallene Kristallfraktion wurde noch einmal umkristallisiert. Farblose Kristalle (0.2g), Schmp. $99-101^\circ$.



Ber. C 81.60 H 7.53

Mol.-Masse 294.4

Gef. C 81.70 H 7.43

Mol.-Masse 294 (ms)

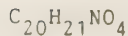
IR: 1705, 1675.

^1H -NMR: 1.05 (d, J=6Hz, 6H), 1.3-2.2 (m, 1H), 2.4-2.9 (m, 1H),
2.9-3.7 (m, 2H), 3.7-4.3 (m, 1H), 7.2-7.7 (m, 8H), 7.7-8.1 (m, 2H),
9.95 (d, J=4Hz, 1H).

Die Folgeumsetzungen wurden mit dem ungereinigten Produkt ausgeführt.

2-Isopropyl-3-(3-nitrophenyl)-5-oxo-5-phenylpentanal (88)

10 g (0.021 Mol) 60 wurden in einer Mischung aus 300 ml Dioxan und 200 ml 2N Salzsäure wie bei 87 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Statt Diethylether wurde Methylenchlorid zum Ausschüteln verwendet. Aus dem zähflüssigen Rückstand erhielt man durch Anreiben mit Methanol einen farblosen Niederschlag, der mit wenig eiskaltem Methanol nachgewaschen wurde. Farblose Kristalle, Schmelzbereich 75-120°, Ausb. 6 g (84.6%); Diastereomergemisch.



Ber. C 70.80 H 6.24 N 4.13

Mol.-Masse 339.4

Gef. C 70.82 H 6.15 N 4.14

Mol.-Masse 339 (ms)

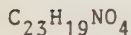
IR: 1720, 1680.

$^1\text{H-NMR}$: 0.8-1.4 (m,6H), 1.4-2.4 (m,1H), 2.4-3.1 (m,1H), 3.2-3.8 (m,2H), 3.8-4.5 (m,1H), 7.2-8.3 (m,9H), 9.66 (d,J=4Hz,0.58H), 10.0 (d,J=4Hz,0.42H).

Die Folgeumsetzungen wurden mit dem ungereinigten Produkt ausgeführt.

2,5-Diphenyl-3-(3-nitrophenyl)-5-oxopentanal (89)

17.5 g (0.034 Mol) 63 wurden analog zu 88 in einer Mischung aus 500 ml Dioxan und 350 ml 2N Salzsäure umgesetzt. Der Rückstand ließ sich aus Petrolether/Toluol umkristallisieren. Farblose Kristalle, Schmelzbereich 119-134°, Ausb. 9.6 g (76%); Diastereomeren-gemisch.



Ber. C 73.98 H 5.13 N 3.75

Mol.-Masse 373.4

Gef. C 73.95 H 5.19 N 3.67

Mol.-Masse 373 (ms)

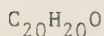
IR: 1720, 1680.

$^1\text{H-NMR}$: 2.9-4.7 (m,4H), 6.8-8.5 (m,14H), 9.7 und 9.9 (je ein breites d,J ca.4Hz, insgesamt 1H).

Die Folgeumsetzungen wurden mit dem ungereinigten Produkt ausgeführt.

5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran (95)

6.8 g (0.023 Mol) 87 wurden in 200 ml Toluol mit 1ml 85proz. Phosphorsäure so lange am Wasserabscheider erhitzt, bis 87 im DC (Laufmittel I) nicht mehr nachzuweisen war. Die Toluolphase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Wasserstrahlvakuum bis zur Gewichtskonstanz eingengt. Der ölige Rückstand wurde mit wenig Ethanol versetzt und in den Gefrierschrank gestellt. Dabei kristallisierte 95 in farblosen Nadeln aus. Schmp. $82-84^\circ$ (Ethanol), Ausb. 2.7 g (42%).



Ber. C 86.92 H 7.29

Mol.-Masse 276.4

Gef. C 86.85 H 7.40

Mol.-Masse 276 (ms)

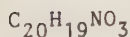
IR: 1690, 1640.

$^1\text{H-NMR}$: 1.0 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 1.66-2.35 (m, 1H), 4.22 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 5.45 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.2-7.9 (m, 10H).

5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran (96)

11 g (0.032 Mol) 88 wurden in 1.5 l Toluol mit 44 g Polyphosphorsäure so lange rückfließend erhitzt, bis 88 dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachzuweisen war (Laufmittel I). Danach wurde die Toluolphase auf die Hälfte eingengt und mit 10proz. NaHCO_3 -Lösung und Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz eingengt. Man erhielt 9.1 g (87%)

braunes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. 0.9 g dieses Öles wurden über eine Kieselgelsäule (Füllhöhe 32 cm, Durchmesser 3 cm, Laufmittel I) gereinigt. Ausb. 0.73 g (81%).



Ber. C 74.75 H 5.96 N 4.36

Mol.-Masse 321.4

Gef. C 73.19 H 5.96 N 4.19

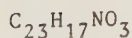
Mol.-Masse 321 (ms)

IR: 1700, 1655.

$^1\text{H-NMR}$: 1.03 (d, $J=6\text{Hz}$, 6H), 1.6-2.3 (m, 1H), 4.4 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5.3 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.1-8.4 (m, 9H).

2,5-Diphenyl-4-(3-nitrophenyl)-4H-pyran (97)

10.49 g (0.028 Mol) 89 wurden in 750 ml Toluol mit 15 g Polyphosphorsäure 24h rückfließend erhitzt. Danach wurde die Toluolphase mit 10proz. NaHCO_3 -Lösung und Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand ließ sich aus Diisopropylether umkristallisieren. Farblose Kristalle, Schmp. $125-127^\circ$, Ausb. 5.9 g (59%).



Ber. C 77.73 H 4.82 N 3.94

Mol.-Masse 355.4

Gef. C 77.80 H 4.85 N 3.94

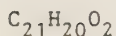
Mol.-Masse 355 (ms)

IR: 1685, 1635.

$^1\text{H-NMR}$: 4.85 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5.6 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.1-8.4 (m, 15H).

5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-carbaldehyd (98)

Aus 4.2 g (0.015 Mol) 95 und 4.66 g (0.030 Mol) Phosphorylchlorid in 6.67 g (0.091 Mol) DMF nach V 4. Farblose Kristalle (Ethanol/Aktivkohle), Schmp. 105-107°, Ausb. 3.65 g (79%).



Ber. C 82.87 H 6.62

Mol.-Masse 304.4

Gef. C 82.91 H 6.60

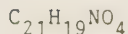
Mol.-Masse 304 (ms)

IR: 1660, 1605.

¹H-NMR: 1.02 und 1.03 (je ein d, J=7Hz, insgesamt 6H), 1.8-2.6 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.1-7.7 (m, 10H), 9.6 (s, 1H).

5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-carbaldehyd (99)

Aus 7.21 g (0.022 Mol) 96 mit 10.32 g (0.067 Mol) Phosphorylchlorid in 14.7 g (0.202 Mol) DMF nach V 4. Farblose Kristalle (Ethanol/Aktivkohle), Schmp. 121-123°, Ausb. 4.6 g (59%).



Ber. C 72.19 H 5.48 N 4.01

Mol.-Masse 349.4

Gef. C 72.41 H 5.43 N 4.30

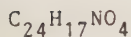
Mol.-Masse 349 (ms)

IR: 1675, 1660, 1620.

¹H-NMR: 1.03 (d, J=7Hz, 6H), 1.85-2.6 (m, 1H), 4.7 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.2-8.5 (m, 9H), 9.6 (s, 1H).

2,5-Diphenyl-4-(3-nitrophenyl)-4H-pyran-3-carbaldehyd (100)

Aus 3 g (0.008 Mol) 97 mit 2.58 g (0.017 Mol) Phosphorylchlorid in 3.7 g (0.051 Mol) DMF nach V 4. Farblose Kristalle (Methanol/Methylenchlorid), Schmp. 159-161°, Ausb. 2 g (62%).



Ber. C 75.19 H 4.47 N 3.65

Mol.-Masse 383.4

Gef. C 75.11 H 4.54 N 3.65

Mol.-Masse 383 (ms)

IR: 1650, 1605.

¹H-NMR: 5.2 (s, 1H), 7.2-8.6 (m, 15H), 9.63 (s, 1H).

Ethyl-5-isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-ylcarboxylat (101)

In einem Rundkolben mit aufgesetztem Wasserabscheider und Rückflußkühler wurde 1 g p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Benzol zur Entfernung des Kristallwassers 1h lang erhitzt. Zu dieser Lösung gab man dann 6.3 g (0.017 Mol) R 58 (siehe Darstellung von 84) - gelöst in 150 ml Benzol - und erhitzte 5h am Wasserabscheider. Die abgekühlte Benzolphase wurde mit 10proz. NaHCO₃-Lösung und Wasser neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Benzol wurde im Vakuum entfernt und der zähflüssige Rückstand in Petrolether aufgenommen. Zur Kristallisation stellte man ins Eisfach. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und aus Petrolether umkristallisiert. Aus der Mutterlauge konnte man durch wiederholte

Nachkristallisation noch weiteres 101 isolieren. Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 61-62⁰, Ausb. 3.3 g (55%).



Ber. C 79.28 H 6.94

Mol.-Masse 348.4

Gef. C 79.20 H 7.02

Mol.-Masse 348 (ms)

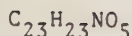
IR: 1680, 1615.

¹H-NMR: 0.83 (t, J=7Hz, 3H), 0.97 und 1.0 (je ein d, J=7Hz, insgesamt 6H), 1.7-2.5 (m, 1H), 3.83 (q, J=7Hz, 2H), 4.5 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.1-7.7 (s-breit, 10H).

Ethyl-5-isopropyl-4(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-ylcarboxylat (102)

Aus 7 g (0.017 Mol) R 60 (siehe Darstellung von 85) nach dem bei 101 beschriebenen Verfahren. Nach Aufarbeitung erhielt man einen zähflüssigen Rückstand, der mit wenig Ethanol versetzt wurde.

Beim Anreiben setzte Kristallisation ein. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit eiskaltem Ethanol nachgewaschen. Aus der eingengten Mutterlauge fiel beim Aufbewahren im Eisschrank weiteres Produkt aus. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 88-90⁰, Ausb. 3.4 g (51%).



Ber. C 70.22 H 5.89 N 3.56

Mol.-Masse 393.4

Gef. C 70.18 H 5.89 N 3.61

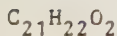
Mol.-Masse 393 (ms)

IR: 1695, 1635.

^1H -NMR: 0.87 (t, J=7Hz, 3H), 1.0 und 1.04 (je ein d, J=7Hz, insgesamt 6H), 1.7-2.46 (m, 1H), 3.87 (q, J=7Hz, 2H), 4.6 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.3-8.5 (m, 9H).

(5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-yl-) methanol (103)

1.9 g (0.006 Mol) 98 in 30 ml absol. Diethylether ließ man unter Rühren in eine Suspension von 0.20 g (0.005 Mol) Lithiumalanat 20 ml absol. Diethylether tropfen. Nach 10 min. hydrolisierte man vorsichtig mit Wasser, alkalisierte mit 2N Natronlauge und extrahierte mehrmals mit Diethylether. Die vereinigten organ. Phasen wurden mit Wasser neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhielt man einen Rückstand, der sich aus Petrolether umkristallisieren ließ. Farblose Kristalle, Schmp. 94-96°, Ausb. 1.5 g (78%).



Ber. C 82.32 H 7.24

Mol.-Masse 306.4

Gef. C 82.75 H 7.13

Mol.-Masse 306 (ms)

IR: 3600-3200, 1695, 1660.

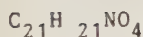
^1H -NMR: 0.97 und 1.0 (je ein d, J=7Hz, insgesamt 6H), 1.0-1.4

(s-breit, 1H, H/D-Tausch), 1.7-2.4 (m, 1H), 3.91 und 4.11 (je ein d, $J=12\text{Hz}$, insgesamt 2H), 4.3 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.1-7.8 (m, 10H).

103 entstand auch in 70proz. Ausbeute bei der unter den oben beschriebenen Bedingungen durchgeführten Reduktion von 101.

[5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-yl-]-
methanol (104)

Zu 2.55 g (0.0073 Mol) 99 in 50 ml Ethanol gab man unter Rühren 0.276 g (0.0073 Mol) Natriumborhydrid. Nach 30 min. wurde der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Man nahm mit Wasser auf, alkalisierte mit 2N Natronlauge und extrahierte mehrmals mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Gewichtskonstanz eingeengt. Man erhielt 2.65 g (103.3%) eines zähen, gelben Öls, von dem 0.700 g einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen wurden (Kieselgel, Füllhöhe 12 cm, Durchmesser 5.7 cm, Laufmittel I). Ausbeute: 0.49 g (70%) eines gelben Öls, das allerdings trotz längeren Evakuierens am Hochvakuum immer noch Spuren des Laufmittels I enthielt. Die Elementaranalysen entsprachen daher nicht dem Standard.



Ber.

Mol.-Masse 351.4

Gef.

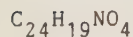
Mol.-Masse 351 (ms)

IR: 3700-3150, 1690, 1655.

^1H -NMR: 1.0 und 1.03 (je ein d, $J=7\text{Hz}$, insgesamt 6H), 1.43 (s-breit, 1H, H/D-Tausch), 1.65-2.4 (m, 1H), 3.88 und 4.18 (je ein d, $J=12\text{Hz}$, insgesamt 2H), 4.53 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.3-8.5 (m, 9H).

4-(3-nitrophenyl)-2,5-diphenyl-4H-pyran-3-yl-] methanol (105)

1.4 g (0.0037 Mol) 100 wurden in 50 ml Ethanol suspendiert und unter Rühren mit 0.138 g (0.0037 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 3h Reaktionsdauer wurde wie bei 104 beschrieben aufgearbeitet. Man erhielt einen kristallinen Rückstand, der aus Diisopropylether umkristallisiert wurde. Farblose Kristalle, Schmp. $107-109^\circ$, Ausb. 1.2 g (83%).



Ber. C 74.79 H 4.97 N 3.63

Mol.-Masse 385.4

Gef. C 74.74 H 4.97 N 3.63

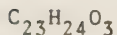
Mol.-Masse 385 (ms)

IR: 3600-3130, 1690, 1640.

^1H -NMR: 1.03 (s-breit, 1H, H/D-Tausch), 3.96 und 4.29 (je ein d, $J=12\text{Hz}$, insgesamt 2H), 5.03 (s, 1H), 7.0-8.5 (m, 15H).

(5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-yl-methyl)acetat (106)

1.1 g (0.0036 Mol) 103 wurden in 7 ml Pyridin gelöst und im Eisbad gekühlt. Man gab portionsweise 4 g (0.0640 Mol) Acetylchlorid zu, wobei die Temperatur der Reaktionslösung 10° nicht übersteigen soll. Nach vollständiger Zugabe war die Lösung zu einer festen Masse erstarrt. Man ließ auf Raumtemperatur kommen, gab vorsichtig Eiswasser zu und säuerte mit 2N Salzsäure an. Die wässrige Lösung wurde 3x mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10proz. NaHCO₃-Lösung und Wasser entsäuert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Methylenchlorid im Vakuum entfernt. Man erhielt ein zähflüssiges Öl, das beim Anreiben kristallisierte. Umkristallisation aus Diisopropylether unter Zusatz von Aktivkohle lieferte 0.85 g (69%) 106. Farblose Kristalle, Schmp. 107-111°.



Ber. C 79.28 H 6.94

Mol.-Masse 348.4

Gef. C 79.30 H 6.93

Mol.-Masse 305

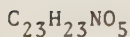
(ms; M-43)

IR: 1720, 1660.

¹H-NMR: 0.97 und 1.02 (je ein d, J=7Hz, insgesamt 6H), 1.8-2.5 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 4.1 (s, 1H), 4.36 und 4.58 (je ein d, J=12Hz, insgesamt 2H), 6.53 (s, 1H), 7.2-7.7 (m, 10H).

5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-yl-methyl -
acetat (107)

2 g des bei der Darstellung von 104 erhaltenen zähflüssigen Rohprodukts (ca. 0.0057 Mol) wurden in 12 ml Pyridin gelöst und mit 8 g (0.1280 Mol) Acetylchlorid wie bei der Darstellung von 106 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Als Rohprodukt erhielt man 1.95 g (87%) eines zähflüssigen Öls, von dem 0.8 g einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen wurden (Kieselgel, Füllhöhe 17 cm, Durchmesser 5.7 cm, Laufmittel II). Ausbeute: 0.56 g (70%) eines viskosen Öls, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Trotz längeren Evakuierens am Hochvakuum ließen sich Lösungsmittelreste nicht quantitativ entfernen, weswegen die Elementaranalysen nicht dem Standard entsprechen. IR- und NMR-Spektren wurden von der gereinigten Substanz angefertigt.



Ber.

Mol.-Masse 393.4

Gef.

Mol.-Masse 350

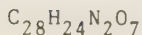
(ms; M-43)

IR: 1740, 1695, 1655.

^1H -NMR: 1.02 und 1.05 (je ein d, $J=7\text{Hz}$, insgesamt 6H), 1.5-2.4 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 4.27 (s, 1H), 4.40 und 4.63 (je ein d, $J=12\text{Hz}$, insgesamt 2H), 6.65 (s, 1H), 7.2-8.4 (m, 9H).

5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-yl-methyl-4-nitrobenzoat (108)

1 g des bei der Darstellung von 104 erhaltenen zähflüssigen Rohprodukts (ca. 0.0028 Mol) wurden in 6 ml Pyridin gelöst. Dann kühlte man im Eisbad ab und fügte portionsweise 2 g (0.0108 Mol) p-Nitrobenzoylchlorid zu, wobei die Temperatur der Reaktion nicht über 10° steigen soll. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde 10 min. auf 100° erhitzt. Man ließ abkühlen, gab dann vorsichtig Eiswasser zu und säuerte mit 2N Salzsäure an. Die wässrige Lösung wurde 3x mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Diethyletherphasen wurden zur vollständigen Entfernung des Pyridins 2x mit 2N Salzsäure gewaschen, mit 10proz. NaHCO₃-Lösung entsäuert, über Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der kristalline Rückstand wurde mit wenig Ethanol aufgeköcht, wobei 108 als farbloser Niederschlag zurückblieb, der abgesaugt und mit Ethanol nachgewaschen wurde. Schmp. 181-183°, Ausb. 0.6 g (42%).



Ber. C 67.19 H 4.83 N 5.60

Mol.-Masse 500.5

Gef. C 67.29 H 4.77 N 5.57

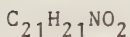
Mol.-Masse 500 (ms)

IR: 1700, 1650.

¹H-NMR: 0.92 und 0.95 (je ein d, J=7Hz, insgesamt 6H), 1.6-2.4 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.67 und 4.85 (je ein d, J=12Hz, insgesamt 2H), 6.6 (s, 1H), 7.1-8.8 (m, 13H).

5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-carbaldehydoxim (109)

Zu 9.75 g (0.140 Mol) Hydroxylammoniumchlorid in 280 ml absol. Ethanol wurden 3.75 g (0.163 Mol) Natrium gegeben. Nachdem sich das gesamte Natrium gelöst hatte, wurde vom ausgefallenen Natriumchlorid abfiltriert. Zu der klaren Lösung wurden 3.12 g (0.0103 Mol) 98 gegeben und 1h rückfließend erhitzt. Man engte die Lösung auf die Hälfte ein und gab in der Siedehitze so viel Wasser zu, bis gerade Trübung auftrat. Beim Abkühlen fiel 109 aus. Der Niederschlag wurde abgesaugt und die Mutterlauge in der Siedehitze noch einmal mit Wasser verdünnt, wobei beim Abkühlen weiteres Produkt auskristallisierte. Die vereinigten Fällungen wurden aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 145-148°, Ausb. 2.8 g (85%).



Ber. C 78.97 H 6.63 N 4.39

Mol.-Masse 319.4

Gef. C 78.98 H 6.63 N 4.30

Mol.-Masse 319 (ms)

IR: 3700-3100, 1680, 1620.

¹H-NMR: 1.0 und 1.05 (je ein d, J=7Hz, insgesamt 6H), 1.7-2.6 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.1-7.65 (m, 10H), 7.76 (s-breit, 1H, H/D-Tausch), 7.88 (s, 1H).

5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-carbaldehyd-oxim (110)

Zu 2.78 g (0.0400 Mol) Hydroxylammoniumchlorid in 130 ml absol. Ethanol gab man 1.07 g (0.0463 Mol) Natrium und setzte dann analog zur Darstellung von 109 mit 0.7 g (0.0020 Mol) 99 um. Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 141-143⁰, Ausb. 0.58 g (79.5%).



Ber. C 69.22 H 5.53 N 7.69

Mol.-Masse 364.4

Gef. C 69.25 H 5.62 N 7.68

Mol.-Masse 364 (ms)

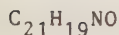
IR: 3600-3150, 1680, 1640, 1620.

¹H-NMR: 1.03 und 1.06 (je ein d, J=7Hz, insgesamt 6H), 1.8-2.5 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.2-8.5 (m, 11H, nach H/D-Tausch 10H).

5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-carbonitril (113)

1.8 g (0.0056 Mol) 109 wurden in 30 ml Acetanhydrid 6h rückfließend erhitzt, dann im Vakuum eingeeengt und in Diethylether aufgenommen. Dann wurde 2x mit 10proz. Na₂CO₃-Lösung und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Die Diethyletherphase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der

zähflüssige Rückstand wurde mit Methanol versetzt und der dabei ausfallende Niederschlag abgesaugt. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 73-75°, Ausb. 0.87 g (52%).



Ber. C 83.69 H 6.36 N 4.64

Mol.-Masse 301.4

Gef. C 83.63 H 6.41 N 4.65

Mol.-Masse 301 (ms)

IR: 2200, 1680, 1620.

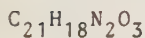
$^1\text{H-NMR}$: 1.03 (d, J=7Hz, 6H), 1.8-2.5 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.2-8.1 (m, 10H).

5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-carbonitril (114)

1.6 g (0.0044 Mol) 110 wurden in 20 ml Acetanhydrid wie bei der Darstellung von 113 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet.

Reaktionszeit 24h. Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp.

116-117°, Ausb. 0.9 g (59%).



Ber. C 72.82 H 5.24 N 8.09

Mol.-Masse 346.4

Gef. C 72.79 H 5.25 N 8.04

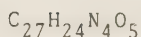
Mol.-Masse 346 (ms)

IR: 2200, 1680, 1615.

$^1\text{H-NMR}$: 1.0 (d, J=7Hz, 6H), 1.8-2.5 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.1-8.0 (m, 7H), 8.0-8.4 (m, 2H).

5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-carbaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazon (117)

Zu 0.4 g (0.0020 Mol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin gab man 2 ml konzentrierte Schwefelsäure und anschließend unter Rühren 3 ml Wasser. Der warmen Lösung setzte man 10 ml 95proz. Ethanol zu. Zu dieser Lösung gab man 0.290 g (0.0010 Mol) 98. Der ausgefallene orange-farbige Niederschlag wurde abgesaugt, mit viel Wasser nachgewaschen und auf einem Tonteller getrocknet. Man kristallisierte aus Ethanol um. Orange Kristalle, Schmp. 187-188⁰, Ausb. 0.28 g (58%).



Ber. C 66.93 H 4.99 N 11.56

Mol.-Masse 484.5

Gef. C 66.94 H 5.04 N 11.61

Mol.-Masse 484 (ms)

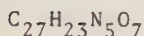
IR: 3700-3300, 3275, 1605, 1595.

¹H-NMR: 1.06 (pseudo-Triplett, J=6Hz, 6H), 1.8-2.5 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.1-7.65 (m, 10H), 7.82 (d, J=9Hz, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.4 (dd, J=9Hz und J=3Hz, 1H), 9.15 (d, J=3Hz, 1H), 11.0 (s-breit, 1H).

5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-carbaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon (118)

Aus 0.8 g (0.0040 Mol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin und 0.7 g

(0.0020 Mol) 99 nach der bei 117 angegebenen Vorschrift. Dunkelrote Kristalle (Ethanol/Wasser/Dioxan), Schmp. 242-243⁰, Ausb. 0.85 g (80%).



Ber. C 61.25 H 4.38 N 13.23

Mol.-Masse 529.5

Gef. C 61.34 H 4.54 N 12.98

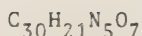
Mol.-Masse 529 (ms)

IR: 3300, 1620-1600.

¹H-NMR (Dioxan d₆): 1.03 (pseudo-Triplett, J=6Hz, 6H), 1.8-2.5 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.3-8.5 (m, 12H), 8.83 (d, J=3Hz, 1H), 11.0 (s-breit, 1H).

4-(3-Nitrophenyl)-2,5-diphenyl-4H-pyran-3-carbaldehyd-2,4-dinitrophenylhyrazon (119)

Aus 1 g (0.0050 Mol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin und 0.6 g (0.0016 Mol) 100 nach der bei der Darstellung von 117 angegebenen Vorschrift. Das abgeaugte Hydrazon wurde in einer Lösung aus 20 ml Ethanol und 2 ml konzentrierter Schwefelsäure suspendiert und aufgeköcht, abfiltriert und gründlich mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Wasserstrahlvakuum in der Trockenpistole erhielt man 0.750 g (83%) hellrote Kristalle. Schmp. 255⁰.



Ber. C 63.94 H 3.76 N 12.43

Mol.-Masse 563.5

Gef. C 63.96 H 3.72 N 12.39

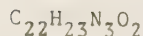
Mol.-Masse 563 (ms)

IR: 3300, 1670, 1620-1600.

^1H -NMR: 5.37 (s, 1H), 7.2-8.7 (m, 18H), 9.2 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 11.2 (s-breit, 1H, H/D-Tausch).

5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-carbaldehydsemicarbazon (120)

2 g (0.0179 Mol) Semicarbazidhydrochlorid wurden mit 2 g wasserfreiem Natriumacetat in einer Reibschale verrieben, in einen Kolben überführt, mit 20 ml absol. Ethanol aufgekocht und heiß filtriert. Zum Filtrat gab man 0.4 g (0.0013 Mol) 98 und erwärmte 1h auf dem Wasserbad. Dann versetzte man mit Aktivkohle und kochte auf. Nach dem Abfiltrieren der Aktivkohle gab man zu der klaren Lösung in der Siedehitze so viel Wasser zu, daß gerade bleibende Trübung auftrat. Man ließ langsam abkühlen, wobei das Semicarbazon auskristallisierte. Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 174-177°, Ausb. 0.270 g (57%).



Ber. C 73.11 H 6.41 N 11.63

Mol.-Masse 361.4

Gef. C 73.16 H 6.43 N 11.48

Mol.-Masse 359

(ms; M-2)

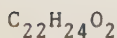
IR: 3475, 1690.

^1H -NMR (DMSO d_6 ; 80 MHz): 0.95 und 1.02 (je ein d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 1.85-2.35 (m, 1H), 4.6 (s, 1H), 6.13 (s-breit, 2H), 6.73 (d, $J=1\text{Hz}$, 1H), 7.1-7.75 (m, 11H), 9.75 (s-breit, 1H).

^{13}C -NMR: 20.6 (q), 21.7 (q), 28.6 (d), 39.7 (d), 110.3 (s), 124.8 (s), 126.5*, 128.2*, 129.2*, 129.5*, 132.7 (s), 134.2 (d), 140.8 (d), 145.8 (s), 154.2 (s), 158.3 (s).

1-(5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-yl-)ethanol (121)

Nach V 5 aus 0.790 g (0.0329 Mol) Magnesiumspänen in 20 ml absol. Diethylether, 4.67 g (0.0329 Mol) Methyljodid in 50 ml. absol. Diethylether und 4 g (0.0131 Mol) 98 in 20 ml absol. Diethylether. Der zähflüssige Rückstand wurde vorsichtig mit Petrolether versetzt und mit einem Glasstab angerieben, der entstandene Niederschlag abgesaugt und aus Diisopropylether/Petrolether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. $100-102^\circ$, Ausb. 3.1 g (74%).



Ber. C 82.46 H 7.55

Mol.-Masse 320.4

Gef. C 82.50 H 7.52

Mol.-Masse 320 (ms)

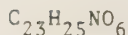
*Wegen Signalüberlagerung kann die Spinmultiplizität nicht abgelesen werden.

IR: 3550, 3445, 1690, 1650.

¹H-NMR: 1.0* und 1.07* (je ein d, J=7Hz, insgesamt 6H), 1.34* (d, J=6Hz, 3H), 1.8-2.5 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.65 (q, J=6Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.1-7.9 (m, 10H).

Ethyl-3,4-dihydro-2-hydroxy-3-isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-6-phenyl-2H-pyran-5-yl-carboxylat (125)

Die bei der Darstellung von 85 erhaltene erste Kristallfraktion mit $R_f=0.37$ (Laufmittel I; siehe Seite 225) besteht aus einem Diastereomerengemisch von 125. Farblose Kristalle (Petrolether/Toluol), Schmelzbereich 113-125°, Ausb. 5.6 g unumkristallisiert (36%).



Ber. C 67.14 H 6.13 N 3.40

Mol.-Masse 411.5

Gef. C 67.26 H 6.11 N 3.30

Mol.-Masse 411 (ms)

IR: 3380, 1640.

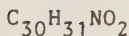
¹H-NMR: 0.5-1.4 (m, 9H), 1.4-2.2 (m, 2H), 3.4-4.4 (m, 4H, nach D₂O-Zugabe noch 3H), 5.35-5.7 (m-breit, 1H), 7.3-8.4 (m, 9H).

*Unter diesen Signalen liegt auch das Signal des Hydroxylprotons, dem aber kein exakter Verschiebungswert zugeordnet werden kann. Nach D₂O-Zugabe zeigt das Integral für den Bereich von 0.7-1.8 ppm nur noch 9 Protonen an.

^{13}C -NMR: 13.4 (q), 19.9*, 20.2*, 21.0*, 25.9 (d), 29.3 (d), 39.7 (d), 39.9 (d), 49.4 (d), 50.4 (d), 60.0 (t), 60.2 (t), 93.4 (d), 95.3 (d), 106.0 (s), 107.1 (s), 121.1*, 121.6*, 122.9 (d), 123.2 (d), 127.8*, 128.2*, 128.5*, 128.8*, 129.3*, 134.4*, 135.9*, 136.1*, 147.0 (s), 147.2 (s), 148.2 (s), 148.4 (s), 159.8 (s), 159.9 (s), 167.3 (s), 168.1 (s).

Ethyl-1-benzyl-1,4-dihydro-5-isopropyl-2,4-diphenylpyridin-3-yl-carboxylat (133)

Aus 5 g (0.0136 Mol) R 58 (siehe bei 84) und 1.6 g (0.0149 Mol) Benzylamin in einer Mischung aus 120 ml Ethanol und 10 ml Eisessig nach V 7. Farblose Kristalle (Cyclohexan), Schmp. $102-103^{\circ}$, Ausb. 4.7 g (72%).



Ber. C 82.35 H 7.14 N 3.20

Mol.-Masse 437.6

Gef. C 82.23 H 7.13 N 3.12

Mol.-Masse 437 (ms)

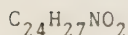
IR: 1660, 1650.

^1H -NMR: 0.75 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.94 und 1.0 (je ein d, $J=7\text{Hz}$, insgesamt 6H), 1.66-2.56 (m, 1H), 3.77 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.17 und 4.42 (je ein d, $J=16\text{Hz}$, insgesamt 2H), 4.73 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 6.8-7.7 (m, 15H).

*Wegen Signalüberlagerung kann die Spinmultiplizität nicht abgelesen werden.

Ethyl-1,4-dihydro-5-isopropyl-1-methyl-2,4-diphenylpyridin-3-yl-carboxylat (134)

Aus 3 g (0.0082 Mol) R 58 (siehe bei 84) und 5 g 40proz. wässriger Methylaminlösung (entspricht ca. 0.0644 Mol Methylamin) in einer Mischung aus 50 ml Ethanol und 5 ml Eisessig nach V 7. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 86-89⁰, Ausb. 1.6 g (53%).



Ber. C 79.75 H 7.53 N 3.88

Mol.-Masse 361.5

Gef. C 79.95 H 7.40 N 3.81

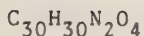
Mol.-Masse 361 (ms)

IR: 1670, 1640.

¹H-NMR: 0.8 (t, J=7Hz, 3H), 1.03 und 1.1 (je ein d, J=7Hz, insgesamt 6H), 1.8-2.6 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.8 (q, J=7Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.0-7.7 (m, 10H).

Ethyl-1-benzyl-1,4-dihydro-5-isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenylpyridin-3-yl-carboxylat (135)

Aus 2 g (0.0049 Mol) R 60 (siehe bei 85) und 0.64 g (0.0060 Mol) Benzylamin in einer Mischung aus 60 ml Ethanol und 5 ml Eisessig nach V 7. Gelbe Kristalle (Cyclohexan), Schmp. 130-131⁰, Ausb. 1.7 g (71%).



Ber. C 74.67 H 6.27 N 5.81

Mol.-Masse 482.6

Gef. C 74.77 H 6.22 N 5.76

Mol.-Masse 482 (ms)

IR: 1660, 1645.

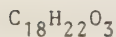
^1H -NMR: 0.77 (t, J=7Hz, 3H), 0.97 und 1.03 (je ein d, J=7Hz, insgesamt 6H), 1.8-2.6 (m, 1H), 3.8 (q, J=7Hz, 2H), 4.22 und 4.50 (je ein d, J=16Hz, insgesamt 2H), 4.93 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.9-8.5 (m, 14H).

Ethyl-5-isopropyl-2-oxo-6-phenyl-3-cyclohexencarboxylat (141)

Methode A: 2.5 g (0.0068 Mol) 57 wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 10 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und bei 30-40° Badtemperatur 8h gerührt. Der Ansatz wurde bei einer Badtemperatur von 30° am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum eingeengt, in Methylenchlorid aufgenommen, mit 10proz. NaHCO_3 -Lösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Das erhaltene Öl wurde angerieben, wobei ein Niederschlag entstand, der mit wenig Petrolether abgesaugt wurde. Die Mutterlauge lieferte im Eisfach nach Einengen noch weiteres Produkt. Die vereinigten Kristallisate wurden in Petrolether heiß gelöst, filtriert und im Kühlschrank zur Kristallisation stehen gelassen. Farblose Kristalle, Schmp. 92-93°, Ausb. 0.72 g (37%).

Methode B: 5 g (0.0136 Mol) 57 wurden in 50 ml Acetonitril und

50 ml 2N Salzsäure über Nacht rückfließend erhitzt, wobei eine CO_2 -Entwicklung zu beobachten war. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und wie bei Methode A beschrieben aufgearbeitet. Die Ausbeute an 141 betrug 1.1 g (31%).



Ber. C 75.50 H 7.74

Mol.-Masse 286.4

Gef. C 75.57 H 7.72

Mol.-Masse 286 (ms)

IR: 1740, 1680.

^1H -NMR: 0.86 und 1.03 (je ein d, $J=7\text{Hz}$, insgesamt 6H), 0.95 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.3-2.0 (m, 1H), 2.5-3.0 (m, 1H)*, 3.3-3.75 (m, 2H)**, 4.0 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 6.3 (dd, $J=10\text{Hz}$ und $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.1 (dd, $J=10\text{Hz}$ und $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 5H).

Ethyl-2-oxo-5,6-diphenyl-3-cyclohexencarboxylat (142)

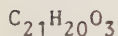
Methode A: 2.5 g (0.0062 Mol) 61 wurden wie bei 141 beschrieben

*Einstrahlen bei 2.5-3.0 bringt folgende Veränderungen:
das Multipllett zwischen 1.3-2.0 vereinfacht sich zu einem Septett;
ebenfalls weniger komplex wird das Multipllett zwischen 3.3-3.75;
die beiden Doppeldubletts bei 6.3 und 7.1 vereinfachen sich zu je
einem Dublett mit $J=10\text{Hz}$.

**Einstrahlen bei 3.3-3.75 bringt nur Vereinfachung des Multipletts
bei 2.5-3.0.

umgesetzt (Reaktionszeit 24h). Als Rückstand erhielt man ein Öl, aus dem mit Diisopropylether ein Niederschlag ausgefällt werden konnte, der sich aus Diisopropylether/Ethanol umkristallisieren ließ. Farblose Kristalle, Schmp. 150-152⁰, Ausb. 0.4 g (20%).

Methode B: 8 g (0.0197 Mol) 61 wurden in einer Mischung aus 80 ml Acetonitril und 80 ml 2N Salzsäure wie bei 141 beschrieben umgesetzt. Aus dem erhaltenen Öl ließ sich 142 mit Diisopropylether ausfällen. Farblose Kristalle (Diisopropylether/Ethanol), Schmp. 152-153⁰, Ausb. 1.3 g (20.5%).



Ber. C 78.73 H 6.29

Mol.-Masse 320.4

Gef. C 78.71 H 6.34

Mol.-Masse 320 (ms)

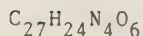
IR: 1740, 1675.

¹H-NMR: 0.95 (t, J=7Hz, 3H), 3.33-4.3 (m, 5H)*, 6.37 (dd, J=10Hz und J=3Hz, 1H), 6.7-7.5 (m, 11H).

*Einstrahlen in diesem Bereich bringt folgende Veränderungen:
Triplet bei 0.95 wird zu einem Singulett; Doppeldublett bei 6.37 wird zu einem Dublett mit J=10Hz; auch das Multiplett zwischen 6.7 und 7.5 zeigt eine Vereinfachung.

Ethyl-2-(2,4-diphenylhydrazono)-5,6-diphenyl-3-cyclohexencarboxylat (143)

Aus 0.5 g (0.0016 Mol) 142 und 0.5 g (0.0025 Mol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin analog zur Darstellung von 117. Orangefarbene Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 194-196°, Ausb. 0.5 g (63%).



Ber. C 64.79 H 4.83 N 11.19

Mol.-Masse 500.5

Gef. C 64.82 H 4.90 N 11.12

Mol.-Masse 500 (ms)

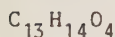
IR: 3300, 1720, 1610.

¹H-NMR: 1.05 (t, J=7Hz, 3H), 3.3-4.4 (m, 5H), 6.6-7.5 (m, 12H), 7.93 (d, J=10Hz, 1H), 8.4 (dd, J=10Hz und J=3Hz, 1H), 9.27 (d, J=3Hz, 1H), 11.66 (s-breit, 1H).

4,5-Dihydro-5-hydroxy-4-methyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-2(3H)-furanon (146)

1.6 g (0.0051 Mol) 79 wurden in 32 ml Dioxan, 8 ml 2N Salzsäure und 8 ml Wasser 2h rückfließend erhitzt. Der Ansatz wurde im Vakuum eingeeengt, mit Wasser verdünnt und 3x mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten Diethyletherphasen wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, und das Solvens wurde im Vakuum entfernt. Den zähflüssigen Rückstand versetzte man mit

Petrolether und gab in der Siedehitze so viel Toluol zu, bis eine klare Lösung entstanden war, die man zur Kristallisation offen bei Raumtemperatur stehen ließ. Man isolierte 0.82 g (69%) farblose Kristalle, die im DC (Laufmittel III) zwei Löschungen bei $R_f=0.45$ und $R_f=0.40$ zeigen*. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petrolether/Toluol erhielt man 0.28 g farblose Kristalle, die im DC den Fleck bei $R_f=0.45$ repräsentieren. Schmp. $83-85^\circ$.



Ber. C 66.66 H 6.02

Mol.-Masse 234.2

Gef. C 66.77 H 5.90

Mol.-Masse 234 (ms)

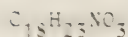
IR: 3600-3150, 1730, 1670.

^1H -NMR: 1.2 (d, $J=7Hz$, 3H), 2.33 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 5.27 (m, 1H, H/D-Tausch), 5.7 (m, 1H), 7.1-7.6 (m, 3H), 7.6-8.3 (m, 2H).

4,5-Dihydro-4-methyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-5-piperidino-
2(3H)-furanon (151)

Aus 6 g (0.0341 Mol) 76 in 90 ml absol. Toluol und 12.8 g (0.1022 Mol) 48 in 30 ml absol. Toluol nach V 6. Farblose Kristalle, Schmp. $122-124^\circ$, Ausb. 6.9 g (67%).

*Dieses Produktgemisch entstand auch bei der unter identischen Bedingungen durchgeführten Hydrolyse von 151.



Ber. C 71.74 H 7.69 N 4.65

Mol.-Masse 301.4

Gef. C 71.72 H 7.71 N 4.66

Mol.-Masse 301 (ms)

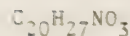
IR: 1740, 1675.

^1H -NMR: 1.1 (d, J=6Hz, 3H), 1.5 (s-breit, 6H), 2.0-3.1 (m, 6H), 3.1-3.9 (m, 2H), 4.85 (d, J=9Hz, 1H), 7.1-7.8 (m, 3H), 7.8-8.3 (m, 2H).

^{13}C -NMR: 15.6 (q), 24.4 (t), 25.9 (t), 36.8 (t), 37.6 (d), 43.7 (d), 49.0 (t), 104.5 (d), 127.8 (d), 128.4 (d), 133.1 (d), 136.2 (s), 176.6 (s), 196.6 (s).

4,5-Dihydro-4-isopropyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-5-piperidino-2(3H)-furanon (152)

Aus 10 g (0.0568 Mol) 76 in 150 ml absol. Toluol und 26.1 g (0.1703 Mol) 49 in 50 ml absolutem Toluol nach V 6. Farblose Kristalle, Schmp. 97-98°, Ausb. 14.2 g (76%).



Ber. C 72.92 H 8.26 N 4.25

Mol.-Masse 329.4

Gef. C 72.92 H 8.20 N 4.32

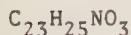
Mol.-Masse 329 (ms)

IR: 1755, 1690.

^1H -NMR: 1.0 (d, J=6Hz, 6H), 1.55 (s-breit, 6H), 1.65-3.3 (m, 7H), 3.5 (m, 2H), 5.05 (d, J=9Hz, 1H), 7.3-7.8 (m, 3H), 7.8-8.25 (m, 2H).

4,5-Dihydro-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-4-phenyl-5-piperidino-
2(3H)-furanon (153)

Aus 10 g (0.0568 Mol) 76 in 150 ml absol. Toluol und 31.8 g (0.1703 Mol) 50 in 50 ml absol. Toluol nach V 6. Farblose Kristalle, Schmp. 140-142°, Ausb. 13.4 g (65%).



Ber. C 76.01 H 6.93 N 3.85

Mol.-Masse 363.5

Gef. C 75.81 H 7.00 N 4.04

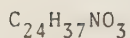
Mol.-Masse 363 (ms)

IR: 1740, 1680.

¹H-NMR: 1.53 (s-breit, 6H), 1.8-4.1 (m, 8H), 5.2 (d, J=9Hz, 1H), 6.9-7.7 (m, 8H), 7.7-8.1 (m, 2H).

Ethyl-2-acetyl-4-isopropyl-3-phenyl-5-piperidinohexanoat (157)

Entsprechend V 5 aus 3.65 g (0.1500 Mol) Magnesiumspänen in 60 ml absol. Diethylether, 21.3 g (0.1500 Mol) Methyljodid in 60 ml absol. Diethylether und 22.26 g (0.0600 Mol) 57 in 120 ml absol. Diethylether. Das als Rückstand erhaltene Öl wurde mit Petrolether/Diisopropylether (10:2) versetzt und ins Eisfach gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und aus Ligroin umkristallisiert. Die eingeengte Mutterlauge lieferte im Eisfach weiteres Produkt. Farblose Kristalle, Schmp. 62-63°, Ausb. 13.9 g (60%).



Ber. C 74.38 H 9.62 N 3.61

Mol.-Masse 387.6

Gef. C 74.31 H 9.33 N 3.82

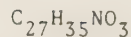
Mol.-Masse 387 (ms)

IR: 1720, 1700.

^1H -NMR: 0.18 und 0.23 (je ein d, $J=7\text{Hz}$, insgesamt 3H), 0.6-3.2 (m, insgesamt 25H; darunter bei 0.97 und 1.37 je ein t, $J=7\text{Hz}$ und bei 2.03 und 2.37 je ein s), 3.5-5.1 (m, 4H), 7.1-7.7 (m, 5H).

Ethyl-2-acetyl-3,4-diphenyl-5-piperidinohexanoat (158)

Entsprechend V 5 aus 1.82 g (0.0750 Mol) Magnesiumspänen in 50 ml absol. Diethylether, 10.65 g (0.0750 Mol) Methyljodid in 50 ml absol. Diethylether und 12.16 g (0.0300 Mol) 61 in 80 ml absol. Diethylether. Als Rückstand erhielt man ein Öl, das beim Stehen an der Luft durchkristallisierte. Farblose Kristalle (Ligroin), Schmp. $74-76^\circ$, Ausb. 9.1 g (72%).



Ber. C 76.92 H 8.37 N 3.32

Mol.-Masse 421.6

Gef. C 76.89 H 8.47 N 3.35

Mol.-Masse 421 (ms)

IR: 1740, 1700.

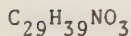
^1H -NMR: 0.52 und 0.57 (je ein d, $J=6\text{Hz}$, insgesamt 3H), 0.78 (t, $J=7\text{Hz}$, 1.4H), 1.1-2.1 (m, insgesamt 9.2H; darunter bei 1.4 ein t, $J=7\text{Hz}$, 1.6H und bei 1.9 ein s, 1.6H), 2.1-3.3 (m, insgesamt 7.4H;

darunter bei 2.4 ein s, 1.4H), 3.55-4.1 (m, 3H), 4.1-4.6 (m, 1H), 5.7-7.7 (m, 10H).

^{13}C -NMR: 9.9 (q), 13.5 (q), 14.2 (q), 25.3*, 26.9*, 28.1*, 29.0*, 43.3*, 43.6*, 49.1*, 49.3*, 50.8*, 51.7*, 59.3*, 59.6*, 60.9*, 61.4*, 64.3*, 126.4*, 126.7*, 126.8*, 127.2*, 127.4*, 130.6 (d), 137.5 (s), 138.2 (s), 138.4 (s), 138.8 (s), 168.1 (s), 169.1 (s), 202.3 (s), 202.6 (s).

Tert-butyl-2-acetyl-3,4-diphenyl-5-piperidinohexanoat (159)

Entsprechend V 5 aus 1.82 g (0.0750 Mol) Magnesiumspänen in 50 ml absol. Diethylether, 10.65 g (0.0750 Mol) Methyljodid in 50 ml absol. Diethylether und 13 g (0.0300 Mol) 62 in 80 ml absol. Diethylether. Als Rückstand erhielt man ein Öl, das beim Anreiben mit Diisopropylether kristallisierte. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 121-123°, Ausb. 9.3 g (69%).



Ber. C 77.47 H 8.74 N 3.12

Mol.-Masse 449.6

Gef. C 77.42 H 8.78 N 3.23

Mol.-Masse 449 (ms)

*Wegen Signalüberlagerung kann die Spinmultiplizität nicht abgelesen werden.

IR: 1710, 1680.

^1H -NMR: 0.5 und 0.57 (je ein d, $J=6\text{Hz}$, insgesamt 3H), 1.0 (s, 5H), 1.2-2.1 (m, 11.67H; darunter bei 1.57 ein s, 4H und bei 1.9 ein s, 1.67H), 2.1-3.2 (m, 7.33H; darunter bei 2.35 ein s, 1.33H), 3.73 (m, 1H), 4.45-5.0 (m, 1H), 6.0-7.8 (m, 10H).

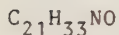
^{13}C -NMR: 9.9 (q), 25.3*, 26.9*, 27.2*, 27.9*, 28.1*, 29.0*, 43.2 (d), 43.7 (d), 49.0*, 49.2*, 50.7 (d), 51.6 (d), 59.3 (d), 59.6 (d), 65.2 (d), 81.3 (s), 81.9 (s), 126.3*, 126.6*, 126.8*, 127.3*, 130.6*, 137.8 (s), 138.4 (s), 138.5 (s), 139.0 (s), 167.2 (s), 168.3 (s), 203.0 (s).

5-Isopropyl-4-phenyl-6-piperidino-2-heptanon (164)

Entsprechend V 5 wurde 157 aus 2.45 g (0.1009 Mol) Magnesiumspänen in 50 ml absol. Diethylether, 14.32 g (0.1009 Mol) Methyljodid in 50 ml absol. Diethylether und 15 g (0.0404 Mol) 57 in 50 ml absol. Diethylether dargestellt. Das Rohprodukt wurde in 370 ml Ethanol gelöst und mit 50 ml Wasser und 100 ml konzentrierter Schwefelsäure bis zur Beendigung der CO_2 -Entwicklung rückfließend erhitzt. Man alkalisierte unter Eiskühlung mit 12molarer Natronlauge und extrahierte mehrmals mit Diethylether. Die vereinigten Diethyletherphasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das zähflüssige Rohprodukt wurde in Diisopropylether/Petrolether (1:1) aufgenommen

*Wegen Signalüberlagerung kann die Spinmultipizität nicht abgelesen werden.

und zur Kristallisation ins Eisfach gestellt. Farblose Kristalle, Schmp. 62-65°, Ausb. 6.7 g (53% bezogen auf 57).



Ber. C 79.95 H 10.54 N 4.44

Mol.-Masse 315.5

Gef. C 80.06 H 10.36 N 4.50

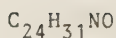
Mol.-Masse 315 (ms)

IR: 1700.

¹H-NMR: 0.5 (d, J=7Hz, 3H), 0.9 und 0.93 (je ein d, J=7Hz, insgesamt 6H), 1.2-3.5 (m, insgesamt 18H; darunter bei 2.07 ein s, 3H), 3.9-4.4 (m, 1H), 7.0-7.6 (m, 5H).

4,5-Diphenyl-6-piperidino-2-heptanon (165)

Analog V 5 wurde 159 aus 1.68 g (0.0693 Mol) Magnesiumspänen in 50 ml absol. Diethylether, 9.84 g (0.0963 Mol) Methyljodid in 50 ml absol. Diethylether und 12 g (0.0277 Mol) 62 in 80 ml absol. Diethylether dargestellt. Das zähflüssige Rohprodukt wurde in 300 ml Ethanol gelöst, mit 40 ml Wasser und 80 ml konzentrierter Schwefelsäure bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung rückfließend erhitzt, und analog der Vorschrift zur Darstellung von 164 aufgearbeitet. Das erhaltene Öl kristallisierte beim Anreiben. Der erhaltene Kristallbrei wurde aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 88-89°, Ausb. 5.8 g (61% bezogen auf 62).



Ber. C 82.48 H 8.94 N 4.01

Mol.-Masse 349.5

Gef. C 82.44 H 8.91 N 3.98

Mol.-Masse 349 (ms)

IR: 1700.

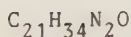
^1H -NMR (300 MHz): 0.54 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.4-1.9 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.54 (dd, $J=15.9\text{Hz}$ und $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 2.66 (dq, $J=11.8\text{Hz}$ und $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 2.73 (dd, $J=15.9\text{Hz}$ und $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.94 (dd, $J=11.8\text{Hz}$ und $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 4.47 (ddd, $J=9.3\text{Hz}$, $J=5.9\text{Hz}$ und $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 6.4-7.2 (m, 10H).

^{13}C -NMR: 10.0 (q), 25.4 (t), 26.9 (t), 30.1 (q), 38.7 (d), 47.6 (t), 49.2 (t), 53.6 (d), 59.8 (d), 126.1 (d), 126.3 (d), 127.1 (d), 127.3 (d), 129.9 (d), 130.7 (d), 139.4 (s), 141.2 (s), 207.9 (s).

165 ließ sich auch aus 158 darstellen. Dazu stellte man 158 entsprechend V 5 aus 2.25 g (0.0925 Mol) Magnesiumspänen in 50 ml absol. Diethylether, 13.13 g (0.0925 Mol) Methyljodid in 50 ml absol. Diethylether und 15 g (0.0370 Mol) 61 in 70 ml absol. Diethylether her. Das Rohprodukt wurde in 380 ml Ethanol gelöst und mit 50 ml Wasser und 100 ml konzentrierter Schwefelsäure wie oben beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 5.76 g (44.6% bezogen auf 61).

5-Isopropyl-4-phenyl-6-piperidino-2-heptanonoxim (166)

Zu 8.81 g (0.1268 Mol) Hydroxylammoniumchlorid in 250 ml absol. Ethanol gab man 3.4 g (0.1467 Mol) Natrium und filtrierte - nachdem alles Natrium in Lösung gegangen war - vom ausgefallenen Natriumchlorid ab. Die klare Lösung wurde mit 2 g (0.0063 Mol) 164 versetzt, 30 min. rückfließend erhitzt und zur Trockne eingedampft. Dann wurde mit Ethanol aufgenommen und in der Siedehitze mit Wasser bis zur gerade bleibenden Trübung versetzt. Man ließ bei Raumtemperatur stehen, saugte den ausgefallenen Niederschlag ab und wusch mit viel Wasser nach. Nach dem Trocknen erhielt man 1.9 g (91%) analysenreines 166. Farblose Kristalle, Schmp. 142-144°.



Ber. C 76.31 H 10.36 N 8.48

Mol.-Masse 330.5

Gef. C 76.26 H 10.31 N 8.38

Mol.-Masse 330 (ms)

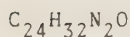
IR: 3600-3100.

¹H-NMR: 0.28 (d, J=6Hz, 3H), 0.90 und 0.93 (je ein d, J=7Hz, insgesamt 6H), 1.2-3.2 (m, insgesamt 18H; darunter bei 2.17 ein s, 3H), 3.8-4.3 (m, 1H), 7.0-7.6 (m, 5H), 8.5-9.2 (s-breit, 1H, H/D-Tausch).

4,5-Diphenyl-6-piperidino-2-heptanonoxim (167)

Aus 2.78 g (0.0400 Mol) Hydroxylammoniumchlorid in 130 ml absol. Ethanol, 1.07 g (0.0463 Mol) Natrium und 0.66 g (0.0019 Mol)

165 wie bei der Darstellung von 166 beschrieben. Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 165-173^o, Ausb. 0.48 g (69.6%).



Ber. C 79.08 H 8.85 N 7.69

Mol.-Masse 364.5

Gef. C 79.05 H 8.88 N 7.69

Mol.-Masse 365

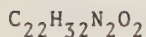
(ms; M+1)

IR: 3600-3100.

¹H-NMR. 0.57 (d, J=6Hz, 3H), 1.0-3.3 (m, insgesamt 17H; darunter bei 1.9 ein s, 3H), 4.0-4.6 (m, 1H), 6.5-8.3 (m, 11H, nach H/D-Tausch 10H).

5-Hydroxy-4-(2-isopropyl-1-phenyl-3-piperidinobutyl)-3-methylisoxazol (178)

1.93 g (0.0050 Mol) 157 wurden in 40 ml Ethanol gelöst, mit 0.382 g (0.0055 Mol) Hydroxylammoniumchlorid und 0.482 g (0.0050 Mol) Natriumacetat versetzt und 5h rückfließend erhitzt. Der Ansatz wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit Wasser versetzt und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden getrocknet, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Toluol aufgeköcht und abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. ab 175^o unter Zersetzung, Ausb. 1.2 g (67%).



Ber. C 74.12 H 9.05 H 7.86

Mol.-Masse 356.5

Gef. C 73.74 H 9.43 N 7.85

Mol.-Masse 356 (ms)

IR: 3700-3200, 2700-2000, 1590.

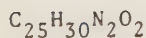
^1H -NMR: 0.83 (d, J=7Hz, 3H), 0.97 (d, J=7Hz, 3H), 1.33 (d, J=7Hz, 3H),
1.4-2.5 (m, insgesamt 11H, darunter bei 2.0 ein s, 3H), 2.5-3.3
(m, 4H), 3.3-4.0 (m, 2H), 7.0-7.7 (m, 5H).

UV: 247.8 (3.96).

5-Hydroxy-3-methyl-4-(1,2-diphenyl-3-piperidinobutyl)isoxazol (179)

1. Aus 2.66 g (0.0059 Mol) 159, 0.452 g (0.0065 Mol) Hydroxyl-
ammoniumchlorid und 0.574 g (0.0070 Mol) Natriumacetat in 60 ml
Ethanol wie bei 178 beschrieben (Reaktionsdauer 24h). Farblose
Kristalle, Schmp. ab 185° unter Zersetzung. Ausb. 1.2 g (52%).

2. Aus 2.1 g (0.0050 Mol) 158, 0.382 g (0.0055 Mol) Hydroxyl-
ammoniumchlorid und 0.482 g (0.0058 Mol) Natriumacetat wie bei
178 beschrieben (Reaktionsdauer 5h). Ausbeute 1.2 g (62%).



Ber. C 76.89 H 7.74 N 7.17

Mol.-Masse 390.5

Gef. C 76.99 H 7.50 N 7.07

Mol.-Masse 390 (ms)

IR: 3700-3100, 2800-2000, 1590.

^1H -NMR (300 MHz): 0.99 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.1-2.0 (m, insgesamt 8H, darunter bei 1.75 ein s, 3H), 2.3 (s-breit, 2H), 2.7-3.2 (m, 3H), 3.73 (quin., J ca. 6Hz, 1H), 3.81 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.34 (dd, $J=8.3\text{Hz}$ und $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 6.8-7.5 (m, 10H).

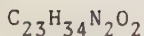
^{13}C -NMR: 11.4 (q), 11.9 (q), 22.5*, 23.1*, 46.1 (d), ca. 50*, 52.8 (d), 64.9 (d), 83.5 (d), 125.7*, 127.0*, 128.1*, 128.4*, 129.1*, 140.4 (s), 144.1 (s), 162.2 (s), 176.6 (s).

UV: 247.8 (3.98).

4-(2-Isopropyl-1-phenyl-3-piperidinobutyl)-2,3-dimethyl-5(2H)-isoxazon (184) und 4-(2-Isopropyl-1-phenyl-3-piperidinobutyl)-5-methoxy-3-methylisoxazol (186)

1.5 g (0.0043 Mol) 178 wurden in 100 ml 90proz. Methanol suspendiert und portionsweise bis zur bestehenden Gelbfärbung mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Danach wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der Ansatz wurde zur Trockne eingedampft, mit Diethylether aufgenommen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde über eine Säule (Kieselgel, Durchmesser 5,7 cm, Füllhöhe 16 cm, Laufmittel IV) in 184 und 186 aufgetrennt. Zuerst erhält man 186 ($R_f=0.50-0.62$), das nach dem Entfernen des Lösungsmittels als farbloses Öl zurückbleibt. Ausb. 0.30 g (19.2%).

*Wegen Signalüberlagerung kann die Spinmultiplizität nicht abgelesen werden.



Ber. C 74.55 H 9.25 N 7.56

Mol.-Masse 370.5

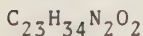
Gef. C 74.16 H 9.06 N 7.71

Mol.-Masse 370 (ms)

IR: 1620.

^1H -NMR (80MHz): 0.23 (d, J=7Hz, 3H), 0.93 (d, J=6Hz, 3H), 0.97 (d, J=7Hz, 3H), 1.2-1.8 (m, 7H), 1.95 (s, 3H), 2.0-2.75 (m, 6H), 4.1 (s, 3H), 4.49 (d, J=5Hz, 1H), 7.18 (s, 5H).

Es wurden dann einige Fraktionen eines Gemischs aus 186 und 184 erhalten; schließlich konnte man chromatographisch reines 184 ($R_f=0.07-0.22$) isolieren, das nach dem Entfernen des Lösungsmittels uns Anreiben mit Petrolether kristallisierte. Farblose Kristalle, Schmp. $120-122^\circ$, Ausb. 0.6 g (38.5%).



Ber. C 74.55 H 9.25 N 7.56

Mol.-Masse 370.5

Gef. C 74.21 H 8.73 N 7.54

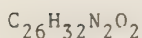
Mol.-Masse 370 (ms)

IR: 1710, 1600.

^1H -NMR: 0.43 (d, J=7Hz, 3H), 0.97 (d, J=7Hz, 6H), 1.2-2.0 (m, 7H), 2.0-3.1 (m, insgesamt 9H, darunter bei 2.1 ein s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.92 (d, J=9Hz, 1H), 7.0-7.7 (m, 5H).

2,3-Dimethyl-4-(1,2-diphenyl-3-piperidinobutyl)-5(2H)-isoxazon (185) und 5-Methoxy-3-methyl-4-(1,2-diphenyl-3-piperidinobutyl)isoxazol (187)

1.66 g (0.0043 Mol) 179 in 120 ml 90proz. Methanol wurden wie bei 184 und 186 beschrieben mit Diazomethan versetzt und aufgearbeitet. Der Rückstand wurde mit Methanol versetzt, wobei 185 auskristallisierte. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 165-167°, Ausb. 0.65 g (37.4%), Rf=0.16-0.31 (Laufmittel IV).



Ber. C 77.19 H 7.97 N 6.93

Mol.-Masse 404.6

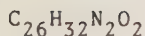
Gef. C 77.16 H 8.00 N 6.92

Mol.-Masse 404 (ms)

IR: 1690.

¹H-NMR: 0.8 (d, J=7Hz, 3H), 1.1-1.8 (m, 6H), 1.8-3.0 (m, insgesamt 8H, darunter bei 2.2 ein s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.9-4.3 (m, 2H), 6.8-7.5 (m, 10H).

187 läßt sich im DC bei Rf=0.47-0.56 nachweisen (Laufmittel IV) und konnte aus der bei 185 erhaltenen Mutterlauge über eine Säule abgetrennt werden (Kieselgel, Durchmesser 5.7 cm, Füllhöhe 16 cm, Laufmittel IV). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 0.07 g (4%) 187 als braunes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Wegen der geringen Ausbeute konnte keine Elementaranalyse angefertigt werden.



Ber.

Mol.-Masse 404.6

Gef.

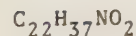
Mol.-Masse 404 (ms)

IR: 1620.

^1H -NMR (80 MHz): 0.74 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.0-1.75 (m, 6H), 1.75-2.6 (m, insgesamt 7H, darunter bei 2.2 ein s, 3H), 2.6-3.25 (m, 1H), 3.25-3.8 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.28 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 6.75-7.5 (m, 10H).

2-(2-Isopropyl-1-phenyl-3-piperidinobutyl)butan-1,3-diol (193)

Zu einer Suspension von 0.39 g (0.0103 Mol) Lithiumalanat in 10 ml absol. Diethylether ließ man eine Lösung von 4 g (0.0103 Mol) 157 in 50 ml absol. Diethylether zutropfen. 10 min. nach beendetem Zutropfen wurde vorsichtig mit Wasser hydrolysiert, mit 12molarer Natronlauge alkalisiert und 6x mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet, und das Solvens wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand ließ sich aus Aceton umkristallisieren. Farblose Kristalle, Schmp. 166-168°, Ausb. 1,25 g (35%).



Ber. C 76.03 H 10.73 N 4.03

Mol.-Masse 347.5

Gef. C 76.12 H 10.61 N 4.07

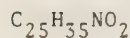
Mol.-Masse 347 (ms)

IR: 3320-breit, 1590.

^1H -NMR: 0.28 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.7-4.4 (m, 29H, nach H/D-Tausch 27H), 7.0-7.7 (m, 5H).

2-(1,2-Diphenyl-3-piperidinobutyl)butan-1,3-diol (194)

Aus 2.5 g (0.0059 Mol) 158 und 0.227 g (0.0059 Mol) Lithiumalanat wie bei 193 beschrieben. Farblose Kristalle (n-Hexan), Schmelzbereich 105-123^o, Ausb. 0.73 g (32%).



Ber. C 78.70 H 9.25 N 3.67

Mol.-Masse 381.6

Gef. C 78.69 H 9.18 N 3.71

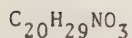
Mol.-Masse 381 (ms)

IR: 3320-breit, 1600.

¹H-NMR: 0.6 (d, J=6Hz, 3H), 0.9-2.2 (m, 9H), 2.2-5.0 (m, 13H, nach H/D-Tausch 11H), 6.5-7.8 (m, 10H).

Methyl-2-(1-methyl-2-piperidinopropyl)-4-oxo-4-phenylbutanoat (195)

Aus 1.39 g (0.0571 Mol) Magnesiumspänen in 20 ml absol. Diethylether, 8.10 g (0.0571 Mol) Methyljodid in 50 ml absol. Diethylether und 4 g (0.0127 Mol) 79 in 30 ml absol. Diethylether nach V 5. Ausb. 3.88 g braunes Öl (92%), von dem 0.70 g über eine Kieselgelsäule (Durchmesser 3 cm, Füllhöhe 34 cm, Laufmittel IV) gereinigt wurden. Man erhielt 0.59 g braunes Öl, das im DC (Laufmittel IV) zwei Löschungen bei Rf=0.65 und 0.75 zeigt. Vermutlich handelt es sich um Diastereomere.



Ber. C 72.47 H 8.82 N 4.23

Mol.-Masse 331.5

Gef. C 72.66 H 8.65 N 4.28

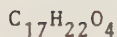
Mol.-Masse 331 (ms)

IR: 1715, 1675.

^1H -NMR: 0.93 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.97 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H), 1.47 (s-breit, 6H), 1.8-3.0 (m, 7H), 3.0-4.1 (m, insgesamt 5H, darunter bei 3.7 ein s, 3H), 7.1-7.7 (m, 3H), 7.7-8.4 (m, 2H).

Ethyl-2-ethoxy-3,4-dihydro-6-methyl-4-phenyl-2H-pyran-5-yl-
carboxylat (198; endo und exo)

6 g (0.0275 Mol) 37 wurden in 50 ml 21 gelöst und im Autoklaven 16h bei 150° gerührt. Überschüssiges 21 wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Ausb. 6.2 g blaßgelbes Öl (78%).



Ber. C 70.32 H 7.64

Mol.-Masse 290.4

Gef. C 69.97 H 7.99

Mol.-Masse 290 (ms)

IR: 1700, 1620.

^1H -NMR: 0.83 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.17 und 1.21 (je ein t, $J=7\text{Hz}$, insgesamt 3H), 1.5-2.6 (m, 5H), 3.2-4.5 (m, 5H), 4.7-5.2 (m, 1H), 7.0-7.7 (m, 5H).

Ethyl-2-ethoxy-3,4-dihydro-4,6-diphenyl-2H-pyran-5-yl-
carboxylat (199; endo und exo)

3 g (0.0107 Mol) 40 wurden in 50 ml 21 gelöst und im Autoklaven 48h bei 180° gerührt. Überschüssiges 21 wurde im Vakuum entfernt. Das als Rückstand verbleibende Öl wurde einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Blaßgelbes Öl, Ausb. 2.8 g (74%). DC im Laufmittel I zeigt zwei Lösungen bei Rf=0.70 und 0.65.

C₂₂H₂₄O₄

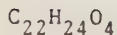
Ber.	Mol.-Masse 352.4
Gef.	Mol.-Masse 352 (ms)

IR: 1690, 1620.

¹H-NMR: 0.75 (t, J=7Hz, 3H), 1.18 und 1.22 (je ein t, J=7Hz, insgesamt 3H), 1.8-2.6 (m, 2H), 3.2-4.5 (m, 5H), 4.8-5.5 (m, 1H), 6.9-7.8 (m, 10H).

Reines endo oder exo-Produkt erhält man wie folgt:

beim Versetzen des oben beschriebenen Öls mit Petrolether bildete sich beim Aufbewahren im Eisfach nach einigen Wochen ein Niederschlag, der abgesaugt, mit wenig Petrolether gewaschen wurde und eines der beiden Diastereomeren darstellt. DC im Laufmittel I: Löschung bei Rf=0.65. Farblose Kristalle, Schmp. 91-93°, Ausb. 0.90 g (24%, unumkristallisiert.)



Ber. C 74.98 H 6.86

Mol.-Masse 352.4

Gef. C 74.94 H 6.89

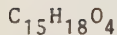
Mol.-Masse 352 (ms)

IR: 1670, 1620.

^1H -NMR: 0.7 (t, J=7Hz, 3H), 1.17 (t, J=7Hz, 3H), 1.8-2.7 (m, 2H),
3.2-4.5 (m, 5H), 5.1-5.5 (dd, 1H), 7.1-7.9 (m, 10H).

Methyl-2-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yl-carboxylat (200; endo
und exo)

4.55 g (0.0239 Mol) 78 wurden mit 75 ml 21 und einer Spatelspitze Hydrochinon im Autoklaven bei 120° so lange gerührt, bis im NMR-Spektrum kein 78 mehr nachzuweisen war (ca. 10-12 Tage). Überschüssiges 21 wurde im Vakuum entfernt und das zähflüssige Öl kugelrohrdestilliert. Ausb. 4.4 g (70%) blaßgelbes Öl.



Ber. C 68.69 H 6.92

Mol.-Masse 262.3

Gef. C 68.76 H 6.87

Mol.-Masse 262 (ms)

IR: 1715, 1650.

^1H -NMR: 1.2 und 1.23 (je ein t, J=7Hz, insgesamt 3H), 1.9-2.8 (m, 2H), 3.1-4.4 (m, insgesamt 6H, darunter bei 3.73 ein s, 3H), 5.2-5.5 (m, 1H), 5.6 (m, 1H), 7.2-7.9 (m, 5H).

Methyl-2-ethoxy-3,4-dihydro-4-phenyl-2H-pyran-6-yl-carboxylat
(201; endo oder exo)¹⁵⁾

6 g (0.0315 Mol) 81 wurden in 50 ml 21 14h im Autoklaven bei 120° gerührt. Überschüssiges 21 wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand kugelrohrdestilliert. Blaßgelbes Öl, Ausb. 5.9 g (72%), Lit. Sdp._{0.1} 72-73°

C₁₅H₁₈O₄

Ber.

Mol.-Masse 262.3

Gef.

Mol.-Masse 262 (ms)

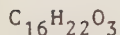
IR: 1730, 1640.

¹H-NMR: 1.27 (t, J=7Hz, 3H), 1.6-2.6 (m, 2H), 3.3-4.4 (m, insgesamt 6H, darunter bei 3.87 ein s, 3H), 5.2 (dd, J=7Hz und J=3Hz, 1H), 6.2 (d, J=3Hz, 1H), 7.33 (s, 5H).

1-(2-Ethoxy-3,4-dihydro-4-phenyl-2H-pyran-6-yl)-1-methyl-ethanol (202)

Entsprechend der Vorschrift V 5 aus 1.39 g (0.0573 Mol) Magnesiumspänen in 30 ml absol. Diethylether, 8.13 g (0.0573 Mol) Methyljodid in 30 ml absol. Diethylether und 5 g (0.0191 Mol) 201 in 30 ml absol. Diethylether. Der zähflüssige Rückstand wurde mit wenig Petrolether aufgenommen, aus dem sich beim Aufbewahren im

Eisfach ein farbloser Niederschlag abschied, der abgesaugt und mit wenig eiskaltem Petrolether nachgewaschen wurde. Da sich die Substanz an der Luft bereits bei Raumtemperatur merklich zersetzt, erfolgte die Aufbewahrung in einem evakuierten Gefäß im Eisfach. Farblose Kristalle, Schmp. 50-52°, Ausb. 1.3 g (26%, unumkristallisiert).



Ber. C 73.25 H 8.45

Mol.-Masse 262.4

Gef. C 73.16 H 8.43

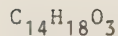
Mol.-Masse 262 (ms)

IR: 3400-breit, 1670, 1610.

¹H-NMR: 1.27 (t, J=7Hz, 3H), 1.4 (s, 6H), 1.5-2.6 (m, 3H, nach H/D-Tausch 2H), 3.3-4.4 (m, 3H), 4.8-5.3 (m, 2H), 7.3 (s, 5H).

(2-Ethoxy-3,4-dihydro-4-phenyl-2H-pyran-6-yl-)methanol (205)

Zu einer Suspension von 1.3 g (0.0343 Mol) Lithiumalanat in 30 ml absol. Diethylether ließ man 4.5 g (0.0172 Mol) 201 in 30 ml absol. Diethylether zutropfen. Man hydrolisierte mit Wasser, alkalisierte mit 12molarer Natronlauge und extrahierte mehrmals mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene Öl wurde kugelrohrdestilliert. Farbloses Öl, Ausb. 3 g (74,6%).



Ber. C 71.77 H 7.74

Mol.-Masse 234.3

Gef. C 71.83 H 7.67

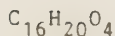
Mol.-Masse 234 (ms)

IR: 3350-breit, 1665, 1600.

^1H -NMR: 1.3 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.5-2.5 (m, 3H, nach H/D-Tausch 2H),
3.3-4.4 (m, 5H), 4.7-5.4 (m, 2H), 7.3 (s, 5H).

(2-Ethoxy-3,4-dihydro-4-phenyl-2H-pyran-6-yl-methyl)acetat (206)

0.5 g (0.0021 Mol) 205 wurden in 5 ml Pyridin mit 3 g (0.0427 Mol) Acetylchlorid analog zur Darstellung von 106 umgesetzt und aufgearbeitet. Als Rückstand erhielt man ein Öl, das einer Kugelrohrdestillation unterworfen wurde. Gelbes Öl, Ausb. 0.27 g (47%).



Ber. C 69.55 H 7.30

Mol.-Masse 276.3

Gef. C 69.51 H 7.32

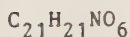
Mol.-Masse 276 (ms)

IR: 1730, 1670, 1600.

^1H -NMR: 1.27 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.5-2.7 (m, insgesamt 5H, darunter bei 2.0 ein s, 3H), 3.3-4.4 (m, 3H), 4.6 (s, 2H), 4.8-5.4 (m, 2H), 7.33 (s, 5H).

(2-Ethoxy-3,4-dihydro-4-phenyl-2H-pyran-6-yl-methyl)-4-nitro-benzoat (207)

1.5 g (0.0064 Mol) 205 wurden in 6 ml Pyridin gelöst und portionsweise unter Eiskühlung mit 2.5 g (0.0135 Mol) p-Nitrobenzoylchlorid versetzt. Dann wurde wie bei 108 beschrieben verfahren. Der nach dem Aufarbeiten erhaltene Rückstand wurde in Diisopropylether gelöst und mit Aktivkohle aufgeköcht. Nach dem Abfiltrieren wurde die Lösung eingeeengt und bei Raumtemperatur zur Kristallisation stehen gelassen. Farblose Kristalle, Schmp. 94-96°, Ausb. 0.8 g (33%).



Ber. C 65.79 H 5.52 N 3.65

Mol.-Masse 383.4

Gef. C 65.85 H 5.52 N 3.59

Mol.-Masse 383 (ms)

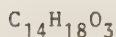
IR: 1720, 1675, 1600.

¹H-NMR: 1.27 (t, J=7Hz, 3H), 1.4-2.5 (m, 2H), 3.3-4.2 (m, 3H), 4.9 (s, 2H), 5.1-5.3 (m, 2H), 7.37 (s, 5H), 8.37 (s, 4H).

(2-Ethoxy-3,4-dihydro-6-phenyl-2H-pyran-4-yl-)methanol (208)

Aus 4 g (0.0153 Mol) 200 in 40 ml absol. Diethylether und 1.24 g (0.0327 Mol) Lithiumalanat in 30 ml absol. Diethylether entsprechend der Vorschrift zur Darstellung von 205. Das erhaltene

Rohprodukt wurde kugelrohrdestilliert. Ausb. 2.77 g (77%) blaß-gelbes Öl.



Ber. C 71.77 H 7.74

Mol.-Masse 234.3

Gef. C 71.76 H 7.74

Mol.-Masse 234 (ms)

IR: 3350-breit, 1640.

^1H -NMR: 1.3 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.6-3.2 (m, 4H, nach H/D-Tausch 3H), 3.2-4.5 (m, 4H), 5.1-5.4 (m, 1H), 5.45 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.3-8.3 (m, 5H).

2,3-Diacetoxybutandisäureanhydrid (210)

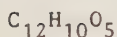
Nach Lit.⁸⁸⁾; statt des in der Literaturvorschrift verwendeten Benzols wurde Toluol eingesetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 131° , (Lit. Schmp. 135°), Ausb. 78%.

2-Oxo-3-(1-phenylethyliden)butandisäure⁷¹⁾ (212)

1. Nach einer von Wohl und Oesterlin⁸⁸⁾ beschriebenen, von van Dorp und Arens⁷¹⁾ modifizierten Methode wurde zuerst aus 210 das Pyridiniumsalz 211 dargestellt. Lange, bräunliche Nadeln, Schmp. $105-107^\circ$ (Lit. Schmp. $108-110^\circ$), Ausb. 93 g (42.5%).

2. Nach einer von van Dorp und Arens⁷¹⁾ beschriebenen Methode

wurde in wasserfreie Essigsäure gasförmiger Chlorwasserstoff eingeleitet und nach Zugabe von Acetophenon und 211 8 Tage bei 15-20° stehen gelassen. Man arbeitete wie beschrieben auf und erhielt 212 in Form farbloser Kristalle. Schmp. 140-146° (Lit. Schmp. 144-146°), Ausb. 6.2 g (4.13%, unumkristallisiert).



Ber.

Mol.-Masse 234.2

Gef.

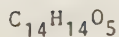
Mol.-Masse 234 (ms)

IR: 3300-2400, 1740, 1700, 1660.

¹H-NMR (Aceton d₆): 2.1 (s, 3H), 7.3-7.7 (m, 5H), 7.93 (s-breit, 2H, H/D-Tausch).

Dimethyl-2-oxo-3-(1-phenylethyliden)butandioat (213)

3.6 g (0.0176 Mol) 212 wurden in 300 ml Methanol/Diethylether gelöst (9:1) und bei Raumtemperatur mit etherischer Diazomethanlösung bis zur bestehenden Gelbfärbung versetzt. Man ließ über Nacht offen stehen und entfernte darauf das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand ließ sich aus Methanol umkristallisieren. Farblose Kristalle, Schmp. 81-82°, Ausb. 3.4 g (74%).



Ber. C 64.12 H 5.38

Mol.-Masse 262.3

Gef. C 64.08 H 5.37

Mol.-Masse 262 (ms)

IR: 1780, 1720, 1660.

¹H-NMR: 2.1 (s,3H), 3.77 (s,3H), 4.3 (s,3H), 7.4 (s,5H).

2-Indencarbonsäure (215)

Nach einer Vorschrift von Treibs und Orttmann⁷²⁾ aus 92.9 g (0.7997 Mol) Inden und 86.4 g (0.4003 Mol) Oxalylbromid. Farblose Kristalle (sublimiert), Schmp. 229-231⁰ (Lit. Schmp. 232-233⁰), Ausb. 41 g (64%).

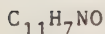
2-Indencarbonsäurechlorid (216)

Nach einer Vorschrift von Marx und Cringle⁷³⁾ wurden 16 g (0.0999 Mol) 215 mit 173.4 g (1.4575 Mol) Thionylchlorid umgesetzt. Farblose Kristalle (absol. Diisopropylether/Aktivkohle), Schmp. 83-85⁰ (Lit. Schmp. 78-80⁰), Ausb. 15.5 g (87%).

(2-Indenyl)-oxoacetonitril (217)

32.5 g (0.1820 Mol) 216 wurden mit 24.5 g (0.2736 Mol) CuCN in 600 ml absol. Acetonitril 30 min auf 100⁰ erhitzt. Danach wurde die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand im

Soxhlet-Extraktor mit absol. Diethylether über Nacht extrahiert. Die Extraktionslösung wurde nach und nach konzentriert und der dabei jeweils entstehende Niederschlag abgesaugt. Die vereinigten Fällungen wurden aus absol. Acetonitril umkristallisiert. Blau-gelbe Kristalle, Schmp. 133-135°, Ausb. 24.9 g (81%).



Ber. C 78.09 H 4.17 N 8.28

Mol.-Masse 169.2

Gef. C 78.09 H 4.34 N 8.31

Mol.-Masse 169 (ms)

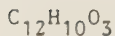
IR: 2220, 1640, 1600.

¹H-NMR: 3.78 (d, J=2Hz, 2H), 7.25-8.0 (m, 4H), 8.3 (t, J=2Hz, 1H).

Methyl-(2-indenyl)oxoacetat (218)

8 g (0.0473 Mol) 217 wurden in 360 ml 85proz. Schwefelsäure 10 min gerührt und dann mit 9.89 g (0.0969 Mol) Acetanhydrid und 1.01 g (0.0098 Mol) NaBr versetzt. Innerhalb von 15 min. wurde dann auf 70° erhitzt (Innenthermometer) und innerhalb weiterer 15 min. 730 ml Methanol zutropft, wobei die Temperatur auf 95° anstieg. Nach beendetem Zutropfen wurde 45 min. bei 80° gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Ansatzlösung eingengt und unter Rühren mit 200 ml Eiswasser versetzt. Dann wurde 10x mit Methylenchlorid extrahiert, getrocknet und das Methylenchlorid im Vakuum entfernt. Als Rückstand erhielt man ein viskoses, braunes Öl, das so oft mit Petrolether ausgekocht wurde,

bis die organische Phase keine Gelbfärbung mehr annahm. Die vereinigten Petroletherphasen wurden konzentriert und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt, wobei 218 auskristallisierte. Ab der dritten Nachkristallisation erhielt man ein mit 219 verunreinigtes Produkt, wie durch DC-Vergleich mit einer authentischen Probe von 219 gezeigt werden konnte*.



Ber. C 71.28 H 4.98

Mol.-Masse 202.2

Gef. C 71.13 H 4.96

Mol.-Masse 202 (ms)

IR: 1720, 1640, 1600.

^1H -NMR: 3.78 (d, $J=2\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.2-7.9 (m, 4H), 8.2 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H).

^{13}C -NMR: 37.2 (t), 52.2 (q), 124.2 (d), 124.6 (d), 126.9 (d), 129.0 (d), 141.2 (s), 142.2 (s), 145.0 (s), 147.1 (d), 162.6 (s), 180.7 (s).

*Im DC der dritten Kristallfraktion sind zwei Fluoreszenzlöschungen zu beobachten: $R_f=0.55$ und 0.75 . Der Fleck bei $R_f=0.55$ färbt sich beim Besprühen mit 0.4proz. 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2N Salzsäure und anschließendem Erwärmen orangerot, der Fleck bei $R_f=0.75$ hingegen bleibt farblos. Eine authentische Probe von 219 zeigt im DC (Laufmittel I) eine Löschung bei $R_f=0.75$. Der nach Detektion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin orangerote Fleck stammt also von 218.

Methyl-(2-indenyl)carboxylat⁷⁶⁾ (219)

3 g (0.0168 Mol) 216 wurden unter Eiskühlung portionsweise in eine Mischung von 10 ml Methanol und 3 ml Pyridin eingetragen. Man ließ über Nacht rühren, goß auf Eiswasser und säuerte mit konzentrierter Salzsäure an. Anschließend wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen neutral gewaschen und getrocknet. Das Solvens wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 80-81° (Lit. Schmp. 78-80.5°), Ausb. 1.7 g (59%).

C₁₁H₁₀O₂

Ber.

Mol.-Masse 174.2

Gef.

Mol.-Masse 174 (ms)

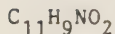
IR: 1700.

¹H-NMR: 3.7 (d, J=2Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.2-7.7 (m, 4H), 7.78 (t, J=2Hz, 1H).

(2-Indenyl)oxoacetamid (220)

6.29 g (0.0372 Mol) 217 wurden in 280 ml 85proz. Schwefelsäure 10 min. suspendiert. Dann wurden 7.78 g (0.0762 Mol) Acetanhydrid zugesetzt, nach weiteren 5 min. gab man 0.80 g (0.0078 Mol) NaBr zu. Es wurde 30 min. bei 85° gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung wurde dann auf 1 Liter Eiswasser gegossen, die

wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde aus absol. Benzol umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. $143-145^\circ$, Ausb. 3.57 g (57%).



Ber. C 70.58 H 4.85 N 7.48

Mol.-Masse 187.2

Gef. C 70.40, H 5.02 N 7.52

Mol.-Masse 187 (ms)

IR: 3370, 1670, 1630.

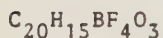
$^1\text{H-NMR}$: 3.8 (d, $J=2\text{Hz}$, 2H), 5.5-6.5 (s-breit, 2H), 6.8-8.0 (m, 4H), 8.75 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H).

1-Phenyl-1-trimethylsilyloxyethen (225)

Nach der Methode von House⁸⁹⁾ aus 48.1 g (0.4000 Mol) 224, 52.3 g (0.4800 Mol) Trimethylchlorsilan und 97.1 g (0.9600 Mol) Triethylamin in 160 ml absol. DMF. Farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₂ $89-93^\circ$, Ausb. 51.9 g (67.5%).

1-Methoxycarbonyl-3-phenyl-2-oxoniafluorentetrafluoroborat (227)

Nach Vorschrift V 8 aus 4.60 g (0.0383 Mol) 224 und 3.80 g (0.0188 Mol) 218 in 10.8 g (0.0767 Mol) Bortriflucrid-Diethyletherkomplex und 7.8 g (0.0767 Mol) Acetanhydrid. Gelbe Kristalle, Ausb. 2.57g (35%).



Ber.

Mol.-Masse 390.1

Gef.

Mol.-Masse 303

(ms; M-87)

IR: 1745, 1640, 1600.

^1H -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{TFA } d_1$): 4.37 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 7.5-8.7 (m, 9H), 9.03 (s, 1H).

Das ungereinigte Produkt wurde zu 235 umgesetzt.

1-Methoxycarbonyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-oxoniafluorentetrafluoroborat (230)

Nach Vorschrift V 8 aus 1.5 g (0.0100 Mol) 228 und 1.0 g (0.0049 Mol) 218 in 2.84 g (0.0200 Mol) Bortrifluorid-Diethyletherkomplex und 2.04 g (0.0200 Mol) Acetanhydrid. Beim Versetzen mit Diethylether und anschließendem Absaugen erhielt man einen pastösen Rückstand, der beim Trocknen an der Luft zu einer harten Masse er-

starrte, die in einer Reibschale pulverisiert und in Aceton aufgenommen wurde. Der in Aceton unlösliche, gelbe Rückstand wurde abgesaugt und getrocknet. Hellgelbe Kristalle, Ausb. 0.70 g (35%).



Ber.

Mol.-Masse 420.2

Gef.

Mol.-Masse 333

(ms; M-87)

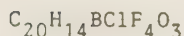
IR: 1730, 1635, 1595.

^1H -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{TFA } d_1$): 4.0 (s, 3H), 4.27 (s, 3H), 4.6 (s, 2H), 6.9-8.7 (m, 8H), 8.83 (s, 1H).

Das ungereinigte Produkt wurde zu 236 umgesetzt.

3-(4-Chlorphenyl)-1-methoxycarbonyl-2-oxoniafluorentetrafluoroborat (233)

Nach Vorschrift V 8 aus 5.50 g (0.0353 Mol) 231 und 3.57 g (0.0177 Mol) 218 in 10.0 g (0.0706 Mol) Bortrifluorid-Diethyletherkomplex und 7.20 g (0.0706 Mol) Acetanhydrid. Gelbe Kristalle, Ausb. 2.6 g (35%).



Ber.

Mol.-Masse 424.8

Gef.

Mol.-Masse 339/337

(ms; M-87)

IR: 1740, 1620, 1600.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{TFA } d_1$): 4.27 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 7.5-8.7 (m, 8H), 9.0 (s, 1H).

Das ungereinigte Produkt wurde zu 237 umgesetzt.

Methyl-3-phenyl-2-azafluoren-1-yl-carboxylat (235)

Aus 3.87 g (0.0099 Mol) 227 und 23.22 g (0.3012 Mol) Ammoniumacetat in 260 ml Eisessig nach V 9. Farblose Kristalle (Ethanol/Aktivkohle), Schmp. $141-142^\circ$, Ausb. 2.47 g (83%).

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Ber. C 79.72 H 5.02 N 4.65

Mol.-Masse 301.4

Gef. C 79.71 H 5.03 N 4.77

Mol.-Masse 301 (ms)

IR: 1700, 1595.

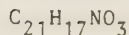
$^1\text{H-NMR}$: 4.1 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 7.3-8.4 (m, 10H).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{TFA } d_1$): 4.43 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 7.6-8.5 (m, 9H), 8.77 (s, 1H).

Methyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-azafluoren-1-yl-carboxylat (236)

Aus 0.3 g (0.0007 Mol) 230 und 0.42 g (0.0054 Mol) Ammoniumacetat in 25 ml Eisessig nach Vorschrift V 9. Farblose Kristalle (Ethanol),

Schmp. 174-176⁰, Ausb. 0.21 g (88.6%).



Ber. C 76.12 H 5.17 N 4.23

Mol.-Masse 331.4

Gef. C 76.36 H 5.20 N 4.39

Mol.-Masse 331 (ms)

IR: 1700, 1595.

¹H-NMR: 3.92 (s,3H), 4.1 (s,3H), 4.55 (s,2H), 6.9-8.4 (m, insgesamt 9H, darunter bei 8.22 ein s,1H)

¹H-NMR (TFA d₁): 4.13 (s,3H), 4.43 (s,3H), 4.67 (s,2H), 7.25-8.5 (m,8H), 8.73 (s,1H).

Methyl-3-(4-chlorphenyl)-2-azafluoren-1-yl-carboxylat (237)

Aus 2.4 g (0.0057 Mol) 233 und 3.5 g (0.00454 Mol) Ammonium-acetat in 200 ml Eisessig nach V 9. Farblose Kristalle (Ethanol/Toluol), Schmp. 224-225⁰, Ausb. 1.2 g (63%).



Ber. C 71.54 H 4.20 N 4.17 Cl 10.56

Mol.-Masse 335.8

Gef. C 71.33 H 4.23 N 4.30 Cl 10.53

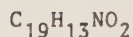
Mol.-Masse 337/335 (ms)

IR: 1700, 1595.

¹H-NMR (TFA d₁): 4.4 (s,3H), 4.67 (s,2H), 7.5-8.6 (m,8H), 8.73 (s,1H).

3-Phenyl-2-azafluoren-1-carbonsäure (238)

0.30 g (0.0010 Mol) 235 wurden mit 1 g KOH in 30 ml Ethanol rückfließend erhitzt, wobei sich aus der anfangs klaren Lösung bald ein gallertartiger Niederschlag abschied. Der Ansatz wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand unter Rühren mit 10 ml 2N Salzsäure versetzt und abgesaugt. Es wird so lange mit Wasser nachgewaschen, bis das Waschwasser keinen positiven Chloridnachweis mehr zeigt. Der getrocknete Niederschlag wurde aus Ethanol/Toluol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 189-191°, Ausb. 0.260 g (91%).



Ber. C 79.43 H 4.56 N 4.88

Mol.-Masse 287.3

Gef. C 79.26 H 4.57 N 5.04

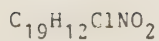
Mol.-Masse 287 (ms)

IR: 3700-2500, 1750, 1610.

¹H-NMR: 4.43 (s, 2H), 7.2-8.35 (m, 9H), 8.35 (s, 1H).

3-(4-Chlorphenyl)-2-azafluoren-1-carbonsäure (239)

Aus 0.30 g (0.0009 Mol) 237 und 1 g KOH wie bei 238 beschrieben. Farblose Kristalle (Ethanol/Toluol), Schmp. 228-229°, Ausb. 0.245 g (85%).



Ber. C 70.93 H 3.76 N 4.35 Cl 11.02 Mol.-Masse 321.8

Gef. C 70.85 H 3.82 N 4.40 Cl 10.70 Mol.-Masse 323/321 (ms)

IR: 3250, 1740, 1610.

^1H -NMR (TFA d_1): 4.77 (s, 2H), 7.5-8.7 (m, 8H), 8.87 (s, 1H).

4. Pharmakologische Methodik

4.1 Versuchstiere

Für die Verhaltensbeobachtung nach Irwin und den Writhing-Test wurden männliche NMRI-Mäuse - ein Anzuchtstamm der Fa. SAVO-Ivanovas GmbH, Kisslegg/Allg. - benutzt (Gewicht 15-30 g). Die Applikation der Testsubstanzen erfolgte als wässrige Suspension unter Zusatz von Tween 80 (p. o.) oder Traganth (i.p. bzw. s.c.).

Die Versuche zur Untersuchung des Einflusses auf α -Rezeptoren und Calciumkanäle in der Zellmembran wurden mit männlichen und weiblichen Albino-Ratten (250-280 g) des Stammes Wistar TNO/W 74 SPF durchgeführt. Die Tiere wurden konventionell im klimatisierten Raum bei $22 \pm 1^\circ\text{C}$, relativer Luftfeuchtigkeit von 50-60% und 12 Stunden Hell-Dunkel-Wechsel (hell: 6⁰⁰-18⁰⁰h) gehalten. 16 Stunden vor Versuchsbeginn wurden sie nüchtern gesetzt, sonst ssniff-R-pellets. Wasser stand ad libitum zur Verfügung.

4.2 Verhaltensbeobachtung nach Irwin⁸²⁾

Das Verhalten der Tiere wurde nach i. p.-Applikation der Prüfsubstanz eine Stunde beobachtet (Dosis 300mg/kg).

4.3 Writhing-Test⁸³⁾

Die als "writhing" bezeichneten typischen Streckbewegungen wurden durch i.p.-Applikation einer 0.6proz. Essigsäurelösung erzeugt. 30 min. zuvor war den Tieren die Prüfsubstanz s.c. appliziert worden. 3 min. nach Verabreichung der Essigsäurelösung wurde über einen Zeitraum von 10 min. die Zahl der Streckbewegungen erfaßt. Die prozentuale Hemmwirkung wurde aus der Abnahme der Streckreaktionen unter Einwirkung der Substanz im Vergleich zur nicht vorbehandelten Kontrollgruppe ermittelt. Der ED₅₀-Wert (Abnahme der Streckreaktionen auf 50% der Kontrollgruppe) wurde graphisch ermittelt.

4.4 Untersuchung des Einflusses auf Phenylephrin und durch Kaliumdepolarisation induzierte Kontraktionen von isolierten, helikalen Aortenstreifen der Ratte

Die Versuche wurden in einer 4-fach Organbadanlage nach Schuler (Fa. Hugo Sachs Elektronik, Freiburg) durchgeführt. Die Organbäder hatten ein Volumen von 20 ml und wurden auf 37°C thermostatisiert (Braun Thermomix 1441). Die Kontraktionskraft wurde mit Kraftaufnehmern für isometrische Messungen (Statham UC II-Zellen) aufgenommen. Die Messung erfolgte über 2-Kanal-Brückenverstärker (H.S.E.), die Registrierung mit Kassettenschreiber der Fa. Linseis (Modell L 2020).

Die Ratten wurden durch Genickschlag getötet und durch die A. carotis entblutet. Der Brustkorb wurde geöffnet und die Aorta descendens entnommen und in gekühlter (ca. 15°C), Carbogen perfundierter PSS* ausgewaschen. Darauf wurde die Aorta von Bindegewebe befreit und spiralförmig aufgeschnitten (Schnittwinkel 35°). Die so gewonnenen Streifenpräparate (2.0-2.5 mm breit und 5-6 mm lang) wurden an Micro-Clipsen (Äsculap) befestigt und in die Organbadgefäße überführt.

Unter einer Vordehnung von ca. 12 mN konnten die Präparate, bei mehrmaligem Wechsel der PSS, 2 Stunden äquilibrieren. Anschließend wurde durch Zugabe von Phenylephrin (10^{-6}Mol/l) bzw. durch Zugabe von Kontraktionslösung (PSS mit hoher Kaliumkonzentration: 70 mMol/l KCl und 52.5 mMol/l NaCl) eine Vorkontraktion ausgelöst. Nach Wechsel in normale PSS und Erschlaffung des Muskels wurde mit dem Versuch begonnen.

Je nach Fragestellung wurden dann

a) zunächst eine kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurve von

*Die Organbadlösung (Physiological-Salt-Solution = PSS) enthielt (mMol/l): 118.0 NaCl; 25.0 NaHCO_3 ; 4.5 KCl; 1.0 MgSO_4 ; 1.0 KH_2PO_4 ; 2.5 CaCl_2 ; 6.0 Glucose; 0.1 EDTA.

Die Kontraktionslösungen entsprachen der Organbadlösung, nur daß die KCl-Konzentration erhöht und die NaCl-Konzentration im gleichen Maße verringert wurde.

- Phenylephrin 10^{-9} - 3×10^{-6} Mol/l erstellt. Nach Erschlaffung des Muskels (auswaschen von Phenylephrin) wurde die Testsubstanz der Organbadlösung zugefügt und nach 30 min. Inkubationsdauer erneut eine Konzentrations-Wirkungskurve erstellt oder es wurde
- b) zunächst die Kontroll-Konzentrations-Wirkungskurve von KCl ($9-105$ mMol/l) erstellt. Nach Erschlaffung des Muskels (Wechsel in normale PSS) wurde eine Konzentrations-Wirkungskurve von KCl in Gegenwart der Testsubstanz bestimmt.

Die Substanzen wurden in 96proz. Ethanol gelöst und in der Konzentration 10^{-5} Mol/l untersucht.

Die Stammlösungen der Substanzen wurden im Organbad 1:1000 verdünnt (einige Versuche wurden zusätzlich mit einer Verdünnung von 1:100 durchgeführt). L-Phenylephrin-hydrochlorid (Roth, Karlsruhe) wurde in H_2O gelöst.

Die Kontraktionskraft (mN) wurde aus den Schreiberprotokollen abgelesen und die Mittelwerte, Standardabweichungen und mittleren Fehler für die untersuchten PE- oder KCl-Konzentrationen sowie die prozentuale Kontraktionskraftänderung berechnet.

5. Literaturverzeichnis

- 1) F. W. Sertürner, Trommsdorff's J. Pharmazie 14, 46 (1806);
zit. nach H. Coenen, Arch. Pharm. 287, 165 (1954).
- 2) J. H. Gulland und R. Robinson, J. Chem. Soc. 123, 980
(1923);
C. Schöpf, Justus Liebigs Ann. Chem. 452, 211 (1927).
- 3) O. Eisleb und O. Schaumann, Dtsch. Med. Wochenschr.
64, 967 (1939);
O. Eisleb, Med. u. Chem. 4, 213 (1942);
O. Eisleb, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 74, 1433 (1941).
- 4) O. Schaumann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol.
Pharmakol. 196, 109 (1940);
O. Schaumann, Pharmazie 4, 364 (1949);
O. Schaumann, Angew. Chem. 66, 765 (1954).
- 5) N. B. Eddy, H. Halbach und O. J. Braenden,
Bull. WHO 14, 353 (1956), zit. nach G. Ehrhart und
H. Ruschig: Arzneimittel, Band 1, 2. Auflage. Verlag
Chemie, Weinheim 1972, S.87.

- 6) M. Bockmühl, G. Ehrhart und O. Schaumann, Justus Liebigs Ann. Chem. 561, 52 (1949).

- 7) A. Hunger, J. Kebrle, A. Rossi und K. Hoffmann, Experientia 13, 400 (1957);
F. Gross und H. Turrian, Experientia 13, 401 (1957);
A. Hunger, J. Kebrle, A. Rossi und K. Hoffmann, Helv. Chim. Acta, 43, 800, 1032, 1046, 1298, 1727 (1960).

- 8) G. G. Nahas: Marihuana in Science and Medicine. Raven Press, New York 1984, S.251 und dort zitierte Literatur.
R. K. Razdan in: Natural Products and Drug Development. Alfred Benzon Symposium 20, Copenhagen 1984, S. 486.

- 9) P. Krogsgaard-Larsen, E. Falch und V. Christensen, Drugs of Fut. 9, 607 (1984).

- 10) R. S. Zukin und S. R. Zukin, Mol. Pharmacol. 20, 246 (1981); zit. nach Ann. Rep. Med. Chem. 18, 54 (1983);
T. P. Su, J. Pharmacol. Exp. Ther. 223, 284 (1982); zit. nach Ann. Rep. Med. Chem. 18, 54 (1983).

- 11) F. Eiden und M. Schmidt, Arch. Pharm. 320, 348 (1987).

- 12) A. Sunshine und E. Laska, Clin. Pharmacol. Ther. 18, 530 (1975);
M. Schietzel, Fortschr. Med. 95, 2743 (1977).

- 13) Drugs of Fut. 8, 773 (1983) und dort zitierte Literatur.
- 14) J. Engel, G. Scheffler und B. Nickel, Sci. Pharm. 54, 167 (1986).
- 15) W. Winkler, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München 1982.
- 16) Übersicht: G. Desimoni und G. Tacconi, Chem. Rev. 75, 651 (1975).
- 17) Übersicht: P.W. Hickmott, Tetrahedron 38, 3363 (1982).
- 18) C. W. Smith, D. G. Norton und S. A. Ballard, J. Am. Chem. Soc. 73, 5267 (1951).
- 19) R. I. Longley jr. und W. S. Emerson, J. Am. Chem. Soc. 72, 3079 (1950).
- 20) S. M. McElvain, E. R. Degginger und J. D. Behun, J. Am. Chem. Soc. 76, 5736 (1954).
- 21) A. Arduini, A. Bosi, A. Pochini und R. Ungaro, Tetrahedron 41, 3095 (1985).

- 22) B. B. Snider, Tetrahedron Lett. 1980, 1133.
- 23) J. Bitter, J. Leitich, H. Partale, O. E. Polansky,
W. Riemer, U. Ritter-Thomas, B. Schlamann und
B. Stilkerieg, Chem. Ber. 113, 1020 (1980).
- 24) M. Maier und R. R. Schmidt, Justus Liebigs Ann. Chem.
1985, 2261.
- 25) A. B. Padias, S. T. Hedrick und H. K. Hall jr.; J. Org.
Chem. 48, 3787 (1983).
- 26) S. Penades, H. Kisch, K. Tortschanoff, P. Margaretha
und O. E. Polansky, Monatsh. Chem. 104, 447 (1973).
- 27) E. Knoevenagel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 29, 172 (1896).
- 28) J. M. Straley und A. C. Adams in: N. Rabjohn (ed.):
Organic Syntheses, Collective Volume 4. John Wiley and
Sons Inc., New York - London 1963, S. 415.
- 29) S. Ruhemann, J. Chem. Soc. 83, 720 (1903).

- 30) C. Mannich und H. Davidsen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 69, 2106 (1936).
- 31) G. Opitz, H. Hellmann und W. Schubert, Justus Liebigs Ann. Chem. 623, 112 (1959).
- 32) J. Sauer und H. Prahl, Chem. Ber. 102, 1917 (1969).
- 33) A. G. Cook: Cycloaddition Reactions of Enamines. In: A. G. Cook (ed.): Enamines; Their Synthesis, Structure and Reactions. Marcel Dekker Inc., New York 1969, S. 213.
- 34) F. P. Colonada, S. Fatutta, A. Risaliti und C. Russo, J. Chem. Soc. C 1970, 2377.
- 35) G. Tacconi, F. Marinone, A. Gamba und G. Desimoni, Tetrahedron 28, 1517 (1972).
- 36) G. Tacconi, A. Gamba, F. Marinone und G. Desimoni, Tetrahedron 27, 561 (1971).
- 37) J. W. Lewis, P. L. Myers und M. J. Readhead, J. Chem. Soc. C 1970, 771.
- 38) J. W. Lewis, P. L. Myers, J. A. Ormerod und I.A. Selby, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1972, 1549.

- 39) M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh: Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979, S. 326.
- 40) J. Sauer, Angew. Chem. 79, 76 (1967).
- 41) D. Papa, E. Schwenk, F. Villani und E. Klingsberg, J. Am. Chem. Soc. 70, 3356 (1948).
- 42) J. Strating, J. H. Kreijer, E. Molenaar und L. Brandsma, Angew. Chem. 74, 465 (1962).
- 43) A. Peres de Carvalho, Ann. Chim. (Paris) [11], 4, 449 (1935).
- 44) P. A. Hawkins und N. Bennett (ICI), US-Pat. 2436645 (1944); zit. nach Chem. Abstr. 48, 4614^C (1948); H. C. Silbermann, J. Org. Chem. 25, 151 (1960).
- 45) D. Burn, G. Cooley, J. W. Ducker, B. Ellis, D. N. Kirk, und V. Petrow, Tetrahedron Lett. 1964, 733.
- 46) F. Eiden und H. Haverland, Naturwissenschaften 52, 513 (1965).

- 47) J. Wolinsky und H. S. Hauer, J. Org. Chem. 34, 3169 (1969).
- 48) L. F. Tietze und Th. Eicher: Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum. Thieme Verlag, Stuttgart - New York 1981, S. 272.
- 49) T. Hoegberg, V. Mehboos, S. D. Drake, A. Mitscher und T. W. D. Chun, Acta Chem. Scand., Ser. B 38, 359 (1984).
- 50) L. F. Fieser und M. Fieser: Reagents for Organic Synthesis Volume 1. John Wiley and Sons Inc., New York - London - Sydney 1967, S. 256.
T. W. Greene: Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons Inc., New York - Chichester - Brisbane - Toronto - Singapore 1981, S. 6-9, 21-22, 24, 25, 44, 94, 160, 168, 179, 180, 195, 205.
- 51) K. F. Bernardy, M. B. Floyd, J. F. Poletto und M. J. Weiss, J. Org. Chem. 44, 1438 (1979).
- 52) Zusammenfassungen:
F. Bossert, H. Mayer und E. Wehniger, Angew. Chem. 93, 755 (1981).
J. Prons, P. Blancafort, J. Castaner, M. N. Serradell und N. Mealy, Drugs of Fut. 6, 427 (1981).

- 53) E. Knoevenagel, Justus Liebigs Ann. Chem. 281, 25 (1894);
R. E. Fargher und W. H. Perkin, J. Chem. Soc. 105,
1353 (1914).
- 54) E. Fischer und H. Blumenthal, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 40,
111 (1907).
- 55) A. C. Chibnall, C. Haselbach, J. C. Mangan und M. W. Rees,
Biochem. J. 68, 122 (1958).
- 56) Lit. 39) S. 260 ff.
- 57) Lit. 39) S. 230 ff.
- 58) I. Fleming und M. H. Karger, J. Chem. Soc. C, 226 (1967).
- 59) H. Takahashi, Y. Chida, K. Higashiyama und H. Onishi,
Chem. Pharm. Bull. 33, 4662 (1985).
- 60) H. Takahashi, Y. Chida, T. Yoshii, T. Suzuki und
S. Yanaura, Chem. Pharm. Bull. 34, 2071 (1986).
- 61) J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky und P. Linda:
"The Tautomerism of Heterocycles" in: A. R. Katritzky (ed)
and A. J. Boulton (ed): Advances in Heterocyclic Chemistry
Supplement 1. Academic Press Inc., New York - San Fran-
cisco - London 1976, S. 300.

- 62) A. Quilco in: R. H. Wiley (ed): The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 17. Interscience Publishers, New York - London 1962, S.117.
- 63) Lit. 62) S. 124.
- 64) Lit. 62) S. 130.
- 65) R. Jacquier, C. Petrus, F. Petrus und J. Verducci, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 2690.
- 66) P. Krogsgaard-Larsen, S. B. Christensen und H. Hjeds, Acta Chem. Scand. 27, 2802 (1973).
- 67) L. D. Quin und D. O. Pinion, J. Org. Chem. 35, 3130 (1970).
- 68) R. Jacquier, C. Petrus, F. Petrus und J. Verducci, Bull. Soc. Chem. Fr. 1970, 2685.
- 69) J.-L. Aubagnac und D. Bourgeon, Org. Mass Spectrom. 12 65 (1977).
- 70) Jerry March: Advanced Organic Chemistry, Sec. Ed. McGraw-Hill Inc., New York 8th printing 1984, S. 764.

- 71) D. A. van Dorp und J. F. Arens, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 67, 426 (1948)
- 72) W. Treibs und H. Orttmann, Chem Ber. 93, 545 (1960).
- 73) J. N. Marx und D. C. Cringle, Synth. Commun. 1973, 95
- 74) Übersicht:
J. Thesing, D. Witzel und A. Brehm, Angew. Chem. 68, 425 (1956).
J. Hünig und R. Schaller, Angew. Chem. 94, 1 (1982).
- 75) J. M. Photis, Tetrahedron Lett. 1980, 3539.
- 76) B. Eliasson und U. Edlund, J. Chem. Soc. Perkin Trans 2 1981, 403.
- 77) Lit. 70) S. 728.
- 78) A. T. Balaban, W. Schroth und G. Fischer in:
A. Katritzky (ed): Advances in Heterocyclic Chemistry, Volume 10. Academic Press, New York and London 1969, S. 296.

- 79) E. Pretsch, J. Seibl, W. Simon und T. Clerc:
Strukturaufklärung organischer Verbindungen. Springer-
Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1981, S. H240.
- 80) K. Undheim und E. T. Østensen, Acta Chem. Scand. 27,
1385 (1973).
- 81) A. Baeyer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 43, 2337 (1910).
- 82) S. Irwin, Science 136, 123 (1962);
S. Irwin, Psychopharmacologica 13, 222 (1968);
E. S. Campell und W. Richter, Acta Pharmacol. Toxicol.
25, 345 (1967).
- 83) R. Koster, N. Anderson und E. J. de Bur, Fed. Proc. 18,
412 (1959).
- 84) E. Knoevenagel und W. Faber, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31,
2775 (1898).
- 85) S.-O. Lawesson, E. H. Larsen, G. Sandström und
H. J. Jakobsen, Acta Chem. Scand. 17, 2216 (1963).
- 86) J. D. London und J. Wellings, J. Chem. Soc. 1960, 3462.

- 87) E. Stecher und H. Ryder, J. Am. Chem. Soc. 74, 4392 (1952).
- 88) A. Wohl und C. Oesterlin, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 1144 (1901).
- 89) H. O. House, J. Org. Chem. 34 2324 (1969).

Lebenslauf:

Anton Eckle geboren am 8. Dezember 1956 in Neu-Ulm als Sohn von Leo Vogel und Gertraud Eckle; seit 1. Juni 1981 verheiratet mit Cornelia Eckle, geb. Thurm; ein Sohn und eine Tochter.

Schulbildung: September 1963 - Juli 1967 Volksschule in Neu-Ulm;
September 1967 - Juni 1976 Neusprachliches Gymnasium in Neu-Ulm.

Reifeprüfung: 25. Juni 1976

Wehrdienst: Juli 1976 - September 1977 bei der Luftwaffe in Roth/Nbg. und Landsberg/Lech.

Studium der Pharmazie: WS 1977/78 - SS 1978 an der Phil.-Theol. Hochschule Passau;
WS 1978/79 - WS 1980/81 an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Praktikum: Mai 1981 - April 1982 in der Pettenkofer-Apotheke München, Apotheker K. Flitsch.

•

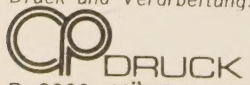
Zweiter Abschnitt: 30. April 1981
Dritter Abschnitt: 13. Juli 1982

22. Juli 1982

Oktober 1982 - April 1983 Tätigkeit als
Apotheker in der Münchner-Kindl-Apotheke in
München, Apothekerin H. Müller-Faßbender.

Seit 1. Mai 1983 am Institut für Pharmazie und
Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-
Universität München unter der Anleitung von
Prof. Dr. F. Eiden.
Seit 1. Mai 1984 vollbesch. wiss. Hilfskraft;
seit 1. Mai 1987 Akademischer Rat a. Z.

Druck und Verarbeitung:



D-8000 MÜNCHEN 80
Telefon: 089 / 49 67 97

